

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional(43) Fecha de publicación internacional
1 de Agosto de 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/058620 A2

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K (81) Estados designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) Número de la solicitud internacional: PCT/CR02/00001
- (22) Fecha de presentación internacional:
25 de Enero de 2002 (25.01.2002)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad:
09/770,901 26 de Enero de 2001 (26.01.2001) US
- (71) Solicitante (*para todos los Estados designados salvo US*):
OSMOTICA COSTA RICA SOCIEDAD ANONIMA [CR/CR]; Apartado Postal 5173-1000, San José (CR).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (*para US solamente*): FAOUR, Joaquina [AR/AR]; Olleros 2312, 8°B, 1426 Buenos Aires (AR). VERGEZ, Juan, A. [AR/AR]; Uriburu 1316, Becar, 1643 Buenos Aires (AR).
- (74) Mandatarios: GUARDIA ECHANDI, Tomás etc.; Apartado Postal 5173-1000, San José (CR).
- (84) Estados designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publicada:
— sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe
- Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING A COX-II INHIBITOR AND A MUSCLE RELAXANT

(54) Título: COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN UN INHIBIDOR DE COX-II Y UN RELAJANTE MUSCULAR

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition and a dosage form that combines a COX-II inhibitor and a muscle relaxant. The pharmaceutical composition is used to treat pain and disorders and symptoms associated with pain. The combination provides an improved therapeutic response compared to all other single drugs. The pharmaceutical composition can be administered in any dosage form.

(57) Resumen: La presente invención provee una composición farmacéutica y una forma de dosificación que contienen en combinación un inhibidor de COX-II y un relajante muscular. La composición farmacéutica es útil para el tratamiento del dolor y desórdenes y síntomas relacionados con el dolor. La combinación provee una respuesta terapéutica mejorada cuando se compara con cualquiera de las drogas solas. La composición farmacéutica puede ser incluida en cualquier forma de dosificación.

WO 02/058620 A2

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

1

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN UN INHIBIDOR DE COX-II Y UN RELAJANTE MUSCULAR

AREA DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de ciclooxigenasa-II (COX-II) y un relajante muscular. Más particularmente, se refiere a formulaciones que proveen niveles terapéuticamente efectivos de un inhibidor de COX-II y de un relajante muscular y a su utilización para tratar el dolor, especialmente el dolor muscular.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 Los inhibidores de COX-II son ampliamente conocidos para el tratamiento del dolor y de los desórdenes y enfermedades relacionadas con el dolor. Estos compuestos han sido administrados bien solos o junto con analgésicos o inhibidores de NMDA. Las composiciones farmacéuticas conocidas que contienen un inhibidor de COX-II incluyen una
15 crema, píldora, tableta y otras de tales formas de dosificación.

 Los relajantes musculares han sido evaluados solos o en combinación con analgésicos convencionales para el tratamiento del dolor. Se han obtenido resultados mixtos e impredecibles. Los relajantes musculares no han sido combinados previamente con un inhibidor de COX-II en una composición farmacéutica. El pridinol, un relajante muscular, es
20 un agente antiparkinson/anticolinérgico conocido utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

 Es bien sabido que drogas utilizadas en la misma área terapéutica, o inclusive para el tratamiento de la misma indicación, no pueden ser siempre combinadas *a priori* con la expectativa de obtener por lo menos efectos terapéuticos aditivos. La literatura científica
25 está repleta de ejemplos donde compuestos de diferentes clases, que se utilizan para tratar la misma indicación, no pueden ser combinados en formas de dosificación seguras y eficaces, resultando por ello en combinaciones incompatibles de drogas. Las razones por esta

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

2

inesperada falta de compatibilidad son variadas; sin embargo, a menudo se encuentra que las combinaciones incompatibles de drogas resultan en efectos secundarios aumentados, interacciones no deseadas de las drogas y nuevos efectos secundarios. Más específicamente, en el área de la analgesia, hay combinación de drogas analgésicas que están contraindicadas, por cierto, por algunas o todas de estas mismas razones.

La terapia convencional con analgésicos generalmente involucra la administración de una composición farmacéutica que contenga una o más drogas analgésicas diferentes. Sin embargo, no todas las combinaciones de drogas analgésicas son más adecuadas, en términos de seguridad o eficacia, que la administración de un solo producto. Más aún, la adición del efecto analgésico de drogas analgésicas no puede ser predicha *a priori*. Por ejemplo, M. R. Naidu y col. (*Pharmacotherapy* (1994), 14(2):173-177) reportan que la administración de ketorolac solo, es superior en términos de analgesia, que la administración combinada de ibuprofeno y paracetamol en la misma o diferente formas de dosificación para el alivio del dolor pos-operatorio. Además, R. Dionne (*Compend. Contin. Educ. Dent.* (2000), 21(7):572-574 y 576-577) reporta que la combinación de un opiáceo con acetaminofeno o aspirina no provee mayor analgesia sino que resulta en una mayor incidencia de efectos secundarios tales como mareos y náuseas. Más aún, S. Ilkjaer y col. (*Acta Anaesthesiol. Scand.* (2000), 44(7):873-877) reporta que la combinación de ibuprofeno con dextrometorfano no provee efecto analgésico aditivo.

El descubrimiento o la expectativa de un efecto analgésico sinérgico en la combinación de drogas analgésicas o de diferentes clases es también impredecible. G. L. Wideman y col. reportan que cuando la hidrocodona es administrada con ibuprofeno a un sujeto para el tratamiento del dolor pos-operatorio, se encuentra un efecto analgésico aditivo y no sinérgico. R. A. Dionne (*J. Oral Maxillofac. Surg.* (1999), 57(6):673-678) reporta que la administración combinada de una droga antiinflamatoria no esteroide (AINE), tal como el ibuprofeno, y un analgésico opiáceo de administración oral efectiva (tal como oxicodona) a pacientes para el tratamiento de la cirugía oral pos-operatoria provee un efecto analgésico aditivo y no sinérgico. S.M. Siddik y col. (*Reg. Anesth. Pain Med.* (2001), 26(4):310-315) reportan los resultados de un estudio comparativo de los efectos analgésicos provistos por la morfina en combinación con propacetamol y/o diclofenac. La combi-

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

3

nación de diclofenac y morfina provee mayor analgesia y resulta en una reducción de la demanda de morfina, mientras que la combinación de propacetamol y morfina no mejoran la analgesia ni reducen la demanda de morfina significativamente. Además, la combinación de diclofenac, propacetamol y morfina ni siquiera provee un efecto analgésico aditivo.

Hasta el presente, no se han preparado composiciones farmacéuticas o formas de dosificación que comprendan una combinación de un inhibidor de COX-II y un relajante muscular, en particular pridinol.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee un nuevo método terapéutico, composición para el mismo y formas de dosificación para el mismo, para el tratamiento del dolor muscular y otras enfermedades y desórdenes relacionadas con el dolor y para el tratamiento o prevención de síntomas de dolor.

En un aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende:

- un inhibidor de COX-II;
- un relajante muscular; y
- al menos un excipiente farmacéutico.

Realizaciones específicas de la invención incluyen aquellas en donde: 1) la composición farmacéutica está contenida dentro de una forma de dosificación tal como un gel, crema, ungüento, píldora, tableta, cápsula, líquido, suspensión, dispositivo osmótico, perla, gránulo, esferoide, particulado, pasta, pellet, sólido reconstituible, polvo, o líquido inyectable; 2) la composición farmacéutica está adaptada para suministro oral, bucal, ocular, ótico, dérmico, rectal, vaginal, parenteral, sublingual, nasal, o pulmonar; 3) el relajante muscular se selecciona del grupo que consiste de alcurnio, alosetron, aminofilina, baclofen, carisoprodol (SOMA®), clorfenesin, carbamato de clorfenesin, clorzoxazona (PARAFON FORTE®), clormezanona, ciclobenzaprina (FLEXERIL®), dantroleno, decametionio, diazepam, difilina, eperisonea, etaverina, trietioduro de gallamina, hexafluronio, me-

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

4

fenesina, metaxalona (SKELAXIN®), metócarbamol (ROBAXIN®), yoduro de metocurina, orfenadrina (NORFLEX®), pancuronio, papaverina, pipecuronio, pridinol (pridino-
lum), succinilcolina, teofilina, tizanidina, tolperisona, tubocurarina, vecuronio, idrocilami-
da, ligustilida, cnidilida, y senkiunolida; 4) la composición farmacéutica está en una forma
5 de dosificación sólida que provee independientemente una liberación controlada, retarda-
da, sostenida, inmediata, de duración determinada, lenta o rápida, de tanto el inhibidor de
COX-II y como del relajante muscular; 5) la composición farmacéutica provee niveles en
plasma terapéuticamente efectivos del inhibidor de COX-II y del relajante muscular duran-
te un período de al menos 12 horas después de la administración; y/o 6) el inhibidor de
10 COX-II se selecciona del grupo que consiste de rofecoxib (VIOXX™, MK-0966), cele-
coxib (CELEBREX™, SC-58635), flosulida (CGP-28238), NS-398, DUP-697, meloxi-
cam, ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-MNA), nabumetona (prodroga para 6-MNA), eto-
dolac, nimesulida, SC-5766, SC-58215, T-614 y combinaciones de las mismas.

Otro aspecto de la invención provee un dispositivo de combinación de liberación
15 controlada que comprende:

un núcleo que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor
de COX-II y al menos un agente osmótico u osmopolímero, en donde el núcleo provee una
liberación controlada del inhibidor de COX-II;

una membrana semipermeable que rodea el núcleo y que tiene un pasaje a través de
20 ella; y

un recubrimiento externo que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva
de un relajante muscular, en donde el recubrimiento externo provee una liberación rápida
del relajante muscular; y en donde:

al menos el 75% del inhibidor de COX-II se libera dentro de las 24 horas, y al me-
25 nos el 75% del relajante muscular se libera dentro de los 40 minutos después de la exposi-
ción del dispositivo osmótico a una solución acuosa.

En otras realizaciones, el recubrimiento externo se aplica por pulverización en lu-
gar de por compresión. Aplicando el recubrimiento por pulverización en vez de por com-

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

5

presión se forma una cubierta externa más delgada y, en consecuencia, se forma un dispositivo osmótico más pequeño.

Otras realizaciones incluyen aquellas donde: 1) el dispositivo de liberación controlada comprende además una lámina inerte soluble o erosionable en agua, interpuesta entre la membrana semipermeable y la cubierta exterior que contiene droga; 2) la lámina soluble en agua comprende el copolímero de poli(vinilpirrolidona)-(acetato de vinilo); y/o 3) el dispositivo de liberación controlada es un dispositivo osmótico.

Aún otro aspecto de la invención provee una forma de dosificación de liberación rápida que comprende un inhibidor de COX-II y un relajante muscular, en donde cada droga es liberada rápidamente y la forma de dosificación provee niveles terapéuticamente efectivos de cada droga durante un período de al menos 12 horas, un período de 12 a 60 horas, un período de 12 a 30 horas, o un período de 18 a 48 horas. Los niveles de droga en plasma son independientes o dependientes uno de otro.

Las realizaciones específicas de la invención incluyen aquellas en donde: 1) la composición farmacéutica de la invención provee perfiles de liberación de droga similares a aquellos descritos en las FIGS. 1-2; 2) la composición farmacéutica provee niveles en plasma terapéuticos del relajante muscular en una cantidad suficiente para proveer un beneficio terapéutico a un sujeto al cual se le administra la composición farmacéutica; 3) la composición farmacéutica provee niveles en plasma terapéuticos del inhibidor de COX-II generalmente en el rango de aproximadamente 90 ng a aproximadamente 300 ng por ml en plasma; y/o 4) la composición farmacéutica de la invención provee perfiles de concentración en plasma en un mamífero similares a las mostradas en las FIGS. 3-4.

Otro aspecto de la invención provee un método para tratar un desorden relacionado con dolor, tal como dolor muscular, dolor agudo y crónico, dolor por quimioprevención, dolor dental, dismenorrea, gota, dolor de cabeza, tendónitis, bursitis, artritis reumatoide, y osteoartritis en un mamífero. El método comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de COX-II, un relajante muscular y al menos un excipiente farmacéutico, en donde la composición farmacéutica provee niveles terapéuticamente efectivos de las drogas cuando se administran a un mamífero.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

6

Otras características, ventajas y realizaciones de la invención serán evidentes a aquellos expertos en el arte mediante la siguiente descripción, figuras y ejemplos que se acompañan.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

5 Las figuras siguientes son parte de la presente memoria descriptiva y son incluidas para demostrar adicionalmente ciertos aspectos de la invención. La invención puede ser mejor comprendida por referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de las realizaciones específicas presentadas en la presente.

10 La FIG. 1 muestra un perfil de disolución *in vitro* de ejemplo para mesilato de pridinol conforme es liberado de una tableta de liberación inmediata/rápida preparada de acuerdo con el Ejemplo 1.

La FIG. 2 muestra un perfil de disolución *in vitro* de ejemplo para rofecoxib conforme es liberado de la tableta de liberación inmediata/rápida de la FIG. 1.

15 La FIG. 3 muestra un perfil de concentración en plasma *in vivo* de ejemplo para rofecoxib como se provee mediante la formulación del Ejemplo 1.

La FIG. 4 muestra un perfil de concentración en plasma *in vivo* de ejemplo incluyendo las concentraciones mínima y máxima en plasma para rofecoxib como se provee mediante la formulación del Ejemplo 1.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20 La presente invención provee una composición farmacéutica útil y un método de tratamiento, para desórdenes relacionados con dolor, en particular desórdenes de dolores musculares o de esqueleto, tales como dolor muscular, artritis, osteoartritis, inflamación, dolor muscular, dolor agudo y crónico, quimioprevención, dolor dental, dismenorrea, gota, dolor de cabeza, tendónitis, bursitis, y artritis reumatoide. La composición farmacéutica
25 provee alivio a los síntomas de dolor cuando se administra a un mamífero.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

7

La composición y forma de dosificación reivindicadas, las cuales incluyen una combinación de un inhibidor de COX-II y un relajante muscular, provee inesperadamente un efecto analgésico mejorado, aditivo o sinérgico cuando es administrado a un sujeto, comparado con el efecto analgésico provisto por la administración de cada agente solo.

- 5 La composición farmacéutica de la invención incluye un inhibidor de COX-II en combinación con un relajante muscular. Cuando la composición farmacéutica es incluida en una forma de dosificación, cada dosis unitaria contendrá cantidades terapéuticamente efectivas del inhibidor de COX-II y/o del relajante muscular. Adicionalmente, cada dosis unitaria proveerá niveles en plasma terapéuticamente efectivos del inhibidor de COX-II
10 y/o del relajante muscular. Dependiendo de la combinación particular de inhibidor de COX-II y de relajante muscular utilizados, se observará un efecto terapéutico mejorado (aumentado), aditivo o sinérgico.

- La forma de dosificación en la cual la composición farmacéutica está presente dependerá del inhibidor de COX-II y del relajante muscular específicos utilizados y del modo deseado de administración. El inhibidor de COX-II es independientemente seleccionado en cada caso entre cualquiera de los inhibidores COX-II revelados en la presente invención o conocidos en el arte. El relajante muscular es independientemente seleccionado en cada caso entre cualquiera de los relajantes musculares revelados en la presente invención o conocidos en el arte. Consecuentemente, ambos, el inhibidor de COX-II y el relajante muscular son independientemente seleccionados en cada caso.
15
20

- El perfil de liberación para cada uno del inhibidor de COX-II y del relajante muscular, como se provee mediante una dosis unitaria que los contiene, puede ser dependiente o independiente uno del otro. En otras palabras, en una dosis unitaria que contiene el inhibidor de COX-II y el relajante muscular, el perfil de liberación del relajante muscular
25 puede ser independiente o dependiente del perfil de liberación del inhibidor de COX-II.

Los diferentes ambientes para uso de la composición farmacéutica incluyen ambientes biológicos tales como ambientes oral, ocular, nasal, vaginal, glandular, tracto gastrointestinal, recto, cervical, intrauterino, arterial, venoso, ótico, sublingual, dérmico, epidérmico, subdérmico, implante, bucal, bioadhesivo, mucosal y parenteral.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

8

En una realización, el inhibidor COX-II y el relajante muscular son liberados al mismo tiempo. Este tipo de liberación ocurre cuando las dos drogas son incluidas en conjunto en mezcla, por ejemplo, en un núcleo de tableta, polvo, cápsula, perla, gránulo, líquido, pasta, gel, crema, ungüento, parche, implante y otras formas de dosificación similares capaces de suministrar simultáneamente dos o más drogas.

En otra realización, el inhibidor de COX-II y el relajante muscular son liberados secuencialmente. Este tipo de liberación ocurre cuando la primera droga está incluida en una parte de una forma de dosificación y la segunda droga está incluida en otra parte de la misma forma de dosificación, y la liberación de la segunda droga comienza poco después o casi al final del completamiento de la liberación de la primera droga. Tal forma de dosificación incluiría aquellas en donde la primera droga está incluida en un núcleo y la segunda droga está incluida en un recubrimiento que rodea el núcleo, una tableta bicapa con cada droga en un núcleo diferente, una forma de dosificación que provee una liberación rápida de la primera droga y una liberación controlada de la segunda droga. Las formas de dosificación adecuadas de esta realización incluyen, por ejemplo, un parche en capas, una tableta o perla en capas o recubierta, un dispositivo osmótico en capas o recubierto, cápsula conteniendo una mezcla de perlas que proveen diferentes perfiles de liberación de las drogas, e implantes en capas o recubiertos.

En aún otra realización, el inhibidor de COX-II y el relajante muscular son liberados en períodos de tiempo separados espaciados. Este tipo de liberación ocurre cuando la primera droga es liberada durante un primer período de tiempo y la segunda droga es liberada durante un posterior período de tiempo. Las formas de dosificación adecuadas para este tipo de liberación son consideradas generalmente formas de dosificación con objetivo, entéricas o de liberación a tiempo determinado. Las formas de dosificación adecuadas para esta realización incluyen, por ejemplo, un parche en capas, una tableta en capas o recubierta, un dispositivo osmótico en capas o recubierto, una cápsula conteniendo una mezcla de perlas que proveen diferentes perfiles de liberación para las drogas, e implantes en capas o recubiertos.

Cada droga será liberada independientemente de acuerdo con un perfil de liberación rápido, inmediato, controlado, sostenido, extendido, lento, de duración determinada,

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

9

con objetivo, de seudo primer orden, de primer orden, de seudo orden cero, de orden cero, y/o liberación retardada. Los perfiles de liberación particulares para el inhibidor de COX-II y del relajante muscular en una forma de dosificación particular dependerán del inhibidor de COX-II y del relajante muscular específicos presentes. Por ejemplo, una forma de dosificación puede proveer: 1) una liberación controlada de la primera droga y una liberación controlada de la segunda droga; 2) una liberación controlada de la segunda droga y una liberación rápida de la primera droga; 3) una liberación controlada de la primera droga y una liberación rápida de la segunda droga; 4) una liberación rápida de la primera droga y de la segunda droga; 5) una liberación rápida de la primera droga y una liberación retardada y luego rápida de la segunda droga; 6) una liberación rápida de la primera droga y una liberación a tiempo determinado y luego controlada de la segunda droga; 7) una liberación rápida de la segunda droga y una liberación retardada y luego rápida de la primera droga, y 8) una liberación rápida de la segunda droga y una liberación a tiempo determinado y luego controlada de la primera droga.

15 Una forma de dosificación controlada provee desde la misma una liberación controlada de droga. Si bien no está limitada a ningún período de tiempo en particular, una forma de liberación controlada generalmente libera droga durante un período de aproximadamente 3 horas, 12 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas, un día, varios días, o una semana, por ejemplo.

20 Una forma de dosificación retardada es aquella que exhibe un retraso inicial en la liberación de droga después de ser expuesta a un ambiente de uso. El período de retraso es generalmente de alrededor de 5 minutos a 12 horas, o 30 minutos a 10 horas, o 30 minutos a 8 horas o 30 minutos a 6 horas después de la administración.

25 Un forma de dosificación de liberación sostenida es aquella que provee una liberación sostenida de la droga durante un período extendido de tiempo. El término "liberación sostenida" es algunas veces utilizado como sinónimo de los términos "liberación controlada" o "liberación extendida"; sin embargo, una forma de liberación sostenida generalmente provee una velocidad relativamente constante de liberación por un período de tiempo.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

10

Una forma de dosificación de liberación inmediata es aquella que comienza la liberación de la droga en corto tiempo, generalmente segundos a minutos, después de la exposición a un ambiente de uso y por ello no exhibe un retraso significativo en la liberación de la droga.

- 5 Una forma de dosificación de liberación a tiempos determinados es aquella que comienza la liberación de la droga después de un tiempo predeterminado medido desde el momento inicial de su exposición.

- 10 Una forma de dosificación de liberación lenta es aquella que provee una velocidad lenta de liberación de la droga tal que la droga es liberada lentamente y aproximadamente continuamente durante un período de 3 horas, 6 horas, 12 horas, 18 horas, un día, 2 o más días, una semana, o 2 o más semanas, por ejemplo.

Una forma de dosificación de liberación rápida es aquella que libera la droga durante un período de 1 a 59 minutos o de 0,1 a 3 horas después de comenzada la liberación.

- 15 Una forma de dosificación de liberación con objetivo generalmente se refiere a una forma de dosificación oral diseñada para liberar la droga a una porción particular del tracto gastrointestinal de un sujeto. Un ejemplo de una forma de dosificación de liberación con objetivo es una forma de dosificación entérica que libera droga en el tracto intestinal medio a inferior pero no en el estómago o la boca del sujeto. Otras formas de dosificación de liberación con objetivo pueden entregar la droga en otras secciones del tracto gastrointestinal tales como el estómago, yeyuno, íleon, duodeno, intestino ciego, intestino grueso, intestino delgado, colon y recto.
- 20

- 25 Un perfil de liberación de pseudo primer orden es aquel que se aproxima a un perfil de liberación de primer orden. Un perfil de liberación de primer orden caracteriza el perfil de liberación de una forma de dosificación que libera un porcentaje constante de una carga inicial de droga por unidad de tiempo.

Un perfil de liberación de pseudo orden cero es aquel que se aproxima a un perfil de liberación de orden cero. Un perfil de liberación de orden cero caracteriza el perfil de libe-

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

11

ración de una forma de dosificación que libera una cantidad constante de droga por unidad de tiempo.

Una forma de liberación retrasada y luego rápida es aquella que provee una liberación retrasada de una droga seguida de una liberación rápida de la droga. En otras palabras, el comienzo de la liberación rápida está retrasado por un período inicial de tiempo.

Una forma de liberación retrasada y luego controlada es aquella que provee una liberación retrasada de una droga seguida de una liberación controlada de la droga. En otras palabras, el comienzo de la liberación controlada está retrasado por un período inicial de tiempo.

Los inhibidores de COX-II útiles en la presente invención incluyen aquellos compuestos que son selectivos para inhibición del receptor de COX-II sobre la inhibición del receptor de COX-I o que son inhibidores específicos del receptor de COX-II. Estos compuestos incluyen, por ejemplo, rofecoxib (VIOXX™, MK-0966), celecoxib (CELEBREX™, SC-58635), meloxicam, nimesulida, etodolac, flosulida (CGP-28238), NS-398, DUP-697, meloxicam, ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-MNA), nabumetona (prodroga de 6-MNA), nimesulida, SC-5766, SC-58215, y T-14. Otros inhibidores de COX-II adecuados se describen en las Publicaciones Internacionales PCT No. WO 99/25382, No. WO 94/15932, No. WO 96/03388, No. WO 95/00501, No. WO 95/18799, No. WO 98/50075, No. WO 99/13799 y No. WO 96/08482, cuyas descripciones completas son incorporadas de este modo a la presente como referencia. Aún otros inhibidores de COX-II adecuados son descritos en las Patentes No. FR 2747123 o FR 2747124, cuyas descripciones completas son incorporadas de este modo a la presente como referencia. Inhibidores de COX-II adecuados adicionales están descritos en las Patentes US No. 5.393.790, No. 5.409.944, No. 5.418.254, No. 5.420.343, No. 5.436.265, No. 5.474.995, No. 5.476.944, No. 5.486.534, No. 5.510.368, No. 5.521.213, No. 5.536.752, No. 5.547.975, No. 5.550.142, No. 5.552.422, No. 5.565.482, No. 5.576.339, No. 5.580.985, No. 5.585.504, No. 5.593.994, No. 5.616.601, No. 5.604.260, No. 5.639.780, No. 5.604.253, No. 5.130.311 y No. 5.596.008, cuyas descripciones completas son incorporadas de este modo a la presente como referencia.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

12

Los inhibidores de cicloxigenasa-2 útiles también incluyen los compuestos espiro sustituidos de la patente US No. 5.393.790, por ej., 5-(4-fluorofenil)-6-[4-(metilsulfonil)fenil]-espiro[2,4]hept-5-eno, 4-[6-(4-fluorofenil)espiro[2,4]hept-5-en-5-il]bencensulfonamida, 6-(4-fluorofenil)-7-[4-(metilsulfonil)fenil]espiro[3,4]oct-6-eno, y
 5 otros conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte; las sulfonamidas de la patente US No. 5.409.944, por ej., 5-metansulfonamido-6-(2-(4-metil-1,3-diaziniltio-tieniltio))-1-indanona, 5-metansulfonamido-6-(2-tiazoliltio)-1-indanona, y otros conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte; los compuestos ciclopentadienilo 2,3 sustituidos de la patente US No. 5.418.254, por ej., 1-metilsulfonil-4-[1,1-dimetil-4-(4-fluorofenil)ciclopenta 2,4-dien-3-il]benceno, 4-[4-(4-fluorofenil)-1,1-dimetilcicloepenta-
 10 2,4-dien-3-il]bencensulfonamida, 1-metilsulfonil-4-[4-(4-trifluorometilfenil)-1-trifluorometil-ciclopenta-2,4-dien-3-il]benceno, y otros conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte; los cicloéteres aromáticos de la patente US No. 5.420.343, por ej., 3,5-bis(1,1-dimetiletil)benzoato de metilo, 3,5-bis(1,1-dimetiletil)bencenmetanol,
 15 1,3-bis(1,1-dimetiletil)-5-(2-cloroetil)benceno, y otros conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte; los 1-aróil ácidos de la patente US No. 5.436.265, por ej., ácido 1-(2,4,6-triclorobenzóil)-5-metoxi-2-metil-3-indolil acético, ácido 1-(2,6-diclorobenzóil)-5-metoxi-2-metil-3-indolil acético y otros conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte; los fenil heterociclos de las patentes US No. 5.474.995,
 20 5.536.752 y 5.550.142, por ej., 3-(4-(aminosulfonil)fenil)-2-(4-fluorofenil)tiofeno, 2-(4-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-ciclopentenona, 4-(4-metilsulfonil)fenil)isotiazol, y otros conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte; los derivados de tioéter fenólicos cíclicos de la patentes US No. 5.476.944, por ej., 3,5-bis(1,1-dimetiletil)bencenotiol, trans-2-[[3,5-bis(1,1-dimetiletil)fenil]tio]ciclohexanol, 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexano, y otros conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el
 25 arte; los pirazoles 3,4-sustituidos de la patente US No. 5.486.534, por ej., 4-(4-fluorofenil)-1-metil-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-trifluorometilpirazol, 1-bencil-4-(4-fluorofenil)-3-[4-metilsulfonil)fenil]-5-(trifluorometil)pirazol, 1-alil-4-(4-fluorofenil)-3-[4-metilsulfonil)fenil]-5-(trifluorometil)-1H-pirazol, y otros conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte; los ácidos N-bencil-3-indolacéticos de la patente US No. 5.510.368, por ej., ácido 2-(5-bromo-1-(4-bromobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)propiónico,

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

13

ácido (S)-(+)-2-(5-bromofenil)-2-metil-1H-indol-3-il)acético, ácido (R)-(-)-2-(5-bromo-1-(4-bromobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)propiónico, y otros conocidos para aquellos de conocimientos ordinarios en el arte; los heterociclos diaril bicíclicos de patente US No. 5.521.213, por ej., 3-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-fenilbenzo[b]furano, 3-(4-(metansulfonil)fenil)-2-fenilbenzo[b]tiofeno, 2-(4-fluorofenil)-3-(4-aminosulfonil)fenil)-4H-tieno[2,3-c]furan-6-ona, y otros conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte; los derivados benzopiranopirazolilo de la patente US No. 5.547.975, por ej., 4-[1,4-dihidro-3-(trifluorometil)-[1]benzopiranol[4,3-c]pirazol-1-il]bencensulfonamida, [1-[4-(aminosulfonil)fenil]-1,4-dihidro-[1]benzopiranol[4,3-c]pirazol-3-il]carboxilato de metilo, 4-[3-(trifluorometil)-1H-benzofuro[3,2-c]pirazol-1-il]bencensulfonamida, y otros conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte; los compuestos de nitrógeno aromáticos 5,5 fusionados sustituidos con arilo de la patente US No. 5.552.422, por ej., 5-(4-metilsulfonil)fenil)-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol, 2-metil-5-(metilsulfonil)fenil)-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol, 3-metil-5-(4-metilsulfonil)fenil)-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol, y otros conocidos a aquellos de conocimiento ordinario en el arte; los derivados heteroarilpiranopirazolilo de la patente US No. 5.565.482, por ej., 4-[1,5-dihidro-6-fluoro-7-metoxi-3-(trifluorometil)-[2]benzotiopiranol[4,3-c]pirazol, 4-[1,4-dihidro-3-(trifluorometil)-[1]benzopirano[4,3-c]pirazol-1-il]bencensulfonamida, 1,5-dihidro-6-fluoro-7-metoxi-1-[(4-metilsulfonil)fenil]-3-(trifluorometil)-[2]benzotiopirano[4,3-c]pirazol-1-il]bencensulfonamida, y otros conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte; los ciclopentadienos sustituidos con piridilo de la patente US No. 5.576.339, por ej., 1-metilsulfonil-4-[1,1-dimetil-4-(4-fluorofenil)ciclopenta-2,4-dien-3-il]benceno, 4-[4-(4-fluorofenil)-1,1-dimetilciclopenta-2,4-dien-3-il]bencensulfonamida, y otros conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte; los pirazoles sustituidos de la patente US No. 5.580.985, por ej., 1-etil-4-(4-fluorofenil)-3-[4-fluorofenil]-1-[4-(metiltio)fenil]-2-buten-1-ona, 1-bencil-4-(fluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-(trifluorometil)pirazol, y otros conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte; las lactonas de la patente US No. 5.585.504, por ej., 3-fenil-4-(4-metilsulfonil)fenil-2-(5H)-furanona, 3-(3,4-difluorofenil)-4-(4-metilsulfonil)fenil)-2-(5H)-furanona, y otros conocidos a aquellos con conocimientos ordinarios en el arte; los compuestos fenilo orto sustituidos de la patente US No. 5.593.994, por ej., 2-[(4-metiltio)fenil]-1-bifenilo, 1-ciclohexeno-2-(4'-

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

14

metilsulfonilfenil)benceno, 3-(4'-metilsulfonilfenil)-4-fenilfenol, y otros conocidos a aquellos con conocimientos ordinarios en el arte; y las piridinas 3,4-diaril sustituidas de la patente US No. 5.596.008, por ej., 5-(4-fluorofenil)-2-metoxi-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)piridina, 2-etoxi-5-(4-fluorofenil)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-6-(trifluorometil)-piridina, 5-(4-fluorofenil)-4-[4-metilsulfonil)fenil]-2-(2-propinilo)-6-(trifluorofenil)-6-(trifluorometil)piridina, y otros conocidos a aquellos con conocimientos ordinarios en el arte.

Un relajante muscular es un compuesto cuyo perfil farmacológico incluye al menos un significativo, o superior, efecto de relajación muscular. Los relajantes musculares útiles en la presente invención incluyen, por ejemplo, alcurnio, aminofilina, baclofen, carisoprodol (SOMA®), clorfenesin, carbamato de clorfenesin, clorzoxazona (PARAFON FORTE®), ciclobenzaprina (FLEXERIL®), dantroleno, decametonio, diazepam, difilina, etaverina, trietioduro de gallamina hexafluronio, mefenesina, metaxalona (SKELAXIN®), metocarbamol (ROBAXIN®), yoduro de metocurina, orfenadrina (NORFLEX®), pancuronio, papaverina, pipercuronio, pridinol (pridinolum), succinilcolina, teofilina, tubocurarina, vecuronio, idrocilamida, ligustilida, cnidilida, senkiunolida, y otros conocidos para aquellos expertos de nivel medio en las ciencias farmacéuticas.

El inhibidor de COX-II y el relajante muscular son utilizados independientemente en sus formas de ácido libre, base libre o sal farmacéuticamente aceptable. Cuando se mencionan en la presente, el inhibidor de COX-II y el relajante muscular se toman como presentes independientemente en sus formas libres y/o de sal. Como se utiliza en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto terapéutico se modifica mediante la formación de las sales ácidas o básicas de los mismos. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, sales de ácido mineral u orgánico del inhibidor de COX-II o relajante muscular. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no-tóxicas convencionales, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico, sulfámico, fosfórico, nítrico y otros conocidos para aquellos de conocimientos ordinarios en el arte; y las sales prepara-

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

15

das a partir de ácidos orgánicos tales como aminoácidos, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isetiónico, y otros conocidos para aquellos de conocimientos ordinarios en las ciencias farmacéuticas. Para compuestos ácidos, las sal puede incluir un contraión en base a amina (amina primaria, secundaria, terciaria o cuaternaria), un catión de metal alcalino, o un catión metálico. Listados de sales adecuadas se encuentran en textos tales como *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^{va} Ed. (Alfonso R. Gennaro, ed.; MACK Publishing Company, Easton, PA, 1990); *Remington: the Science and Practice of Pharmacy* 19^{na} Ed. (Lippincott, Williams & Wilkins, 1995); *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3ra. Ed. (Arthur H. Kibbe, ed.; Amer. Pharmaceutical Assoc., 1999); el *Pharmaceutical codex: Principles and Practice of Pharmaceutics* 12^{va} Ed. (Walter Lund ed.; Pharmaceutical Press, London, 1994); The United States Pharmacopeia: The National Formulary (United States Pharmacopeial Convention); y *Goodman and Gilman's: the Pharmacological Basis of Therapeutics* (Louis S. Goodman and Lee E. Limbird, eds.; McGraw Hill, 1992), las descripciones de las cuales se incorporan a la presente como referencia.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuados para utilizar en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, teniendo en cuenta una relación razonable riesgo/beneficio.

La composición farmacéutica de la invención puede ser incluida en cualquier forma de dosificación. La forma de dosificación puede estar adaptada para suministro oral, bucal, sublingual, óptico,ótico, rectal, vaginal, tópico, nasal, uretral o parenteral. Las formas de dosificación adecuadas incluyen, por ejemplo, tableta, cápsula, perla, gránulo, esfera, pasta, pastilla, píldora, pellet, suspensión, dispositivo osmótico, polvo, líquido, cápsula de gelatina, trocisco, emplasto, supositorio, implante, chupetín, rocío, inhalador o parche. Alternativamente, la composición farmacéutica puede estar incluida en una golosina o producto alimenticio.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

16

La formulación farmacéutica de la invención puede estar incluida en un dispositivo osmótico. Tales dispositivos osmóticos pueden ser preparados de acuerdo con la Patente US No. 4.014.334 de Theeuwes y col., Patente US No. 4.576.604 de Guittard y col., Patente Argentina No. 234.493, Patente US No. 4.673.405 de Guittard y col., Patente US No. 5.558.879 de Chen y col., Patente US No. 4.810.502 de Ayer y col., Patente US No. 4.801.461 de Hamel y col., Patente US No. 5.681.584 de Savastano y col., Patente US No. 3.845.770, Patente US No. 4.008.719 de Theeuwes y col., Patente US No. 4.058.122 de Theeuwes y col., Patente US No. 4.116.241 de Theeuwes y col., Patente US No. 4.160.452 de Theeuwes, Patente US No. 4.256.108 de Theeuwes, y Patente Argentina No. 199.301, cuyas descripciones completas son incorporadas de este modo a la presente como referencia, y otras formulaciones de dispositivos osmóticos conocidos para aquéllos de conocimientos ordinarios en el arte.

Los dispositivos osmóticos tales como aquéllos descritos por Faour y col. (US 6.004.582), cuya descripción completa es incorporada de este modo a la presente como referencia, son particularmente ventajosos para suministrar dos drogas diferentes desde un único dispositivo osmótico en tableta. Faour y col. describen formulaciones de dispositivo osmótico que comprenden un núcleo que contiene droga de liberación lenta combinado con un recubrimiento de liberación rápida.

Las formulaciones de liberación controlada que contiene la formulación farmacéutica de la invención pueden ser preparadas de acuerdo con Biorelated Polymers and Gels: Controlled Release and Applications in Biomedical Engineering (ed. Teruo Okano; 1998); Encyclopedia of Controlled Drug Delivery (ed. Edith Mathiowitz; 1999); Future Strategies for Drug Delivery with Particulate Systems (ed. J.E. Diederichs; 1998); Controlled Release Series (ed. J.M. Anderson; 1987); Controlled Drug Delivery Series (Ed. S.D. Bruck; 1983); Controlled Release of Drugs Series (ed. M. Rosoff; 1989); Controlled Release Technology: Pharmaceutical Applications (ACS Symposium Series No. 348) (eds. P.I. Lee y W.R. Good; 1987); Extended Release Dosage Forms (ed. L. Krowczynski; 1987); Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology (ed. D.L. Wise; 2000); Intelligent Materials for Controlled Release (ed. S.M. Dinh; 1999); Multicomponent Transport in Polymer Systems for Controlled Release (Polymer Science and Engineering Monograph

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

17

- Series) (ed. A. Polishchuk; 1997); Pharmaceutical Technology: Controlled Drug Release (ed. M. Rubenstein; 1987); Polymers for Controlled Drug Delivery (ed. P.J. Tarcha; 1991); Tailored Polymeric Materials for Controlled Delivery Systems (ACS Symposium Series No. 709) (ed. I. McCulloch; 1998); Oral Colon-Specific Drug Delivery (ed. D.R. Friend, 1992); y otras publicaciones conocidas para aquéllos con conocimientos ordinarios en el arte, cuyas descripciones completas son incorporadas de este modo a la presente como referencia.

- Las formulaciones tópicas para administrar la formulación farmacéutica de la invención pueden ser preparadas como se describe en Electrically Assisted Transdermal and Topical Drug Delivery (ed. A.K. Banga; 1998); Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence and Penetration (ed. V.P. Shah; 1993); Topical Drug Delivery Formulations (ed. D.W. Osborne); Transdermal and Topical Drug Delivery Systems (ed. T.K. Ghosh; 1997); y otras publicaciones conocidas para aquéllos de conocimientos ordinarios en el arte, cuyas descripciones completas son incorporadas de este modo a la presente como referencia.

- La composición farmacéutica de la invención puede también ser administrada en otras formas de dosificación tales como aquéllas descritas en Handbook of Injectable Drugs 3^a Ed. (Trissel, 1983); Wang y col., "Review of Excipients and pH's for Parenteral Products Used in the United States", *Journal of the Parenteral Drug Association* 14(6):452(1980) y Hard Capsules Development and Technology (The Pharmaceutical Press, 1987).

- El perfil de disolución para la formulación del Ejemplo 1 es generalmente descrito como sigue. El perfil de disolución descrito en la FIG. 1 indica que el pridinol es liberado completamente y rápidamente durante un período de menos de una hora, menos de 45 minutos, menos de 30 minutos, o menos de 15 minutos. El perfil de disolución mostrado en la FIG. 2 indica que el rofecoxib es liberado completamente durante un período de menos de dos horas. Adicionalmente, al menos el 80% del rofecoxib es liberado en menos de 60 minutos, menos de 45 minutos, menos de 30 minutos o menos de 20 minutos.

La formulación de tableta del Ejemplo 1 provee niveles terapéuticamente efectivos del inhibidor de COX-II y del relajante muscular durante al menos un período predetermi-

nado de tiempo, generalmente no menos de 18 horas y no más de 60 horas, no menos de 20 horas y no más de 48 horas, o no menos de 22 horas y no más de 48 horas. La FIG. 3 muestra la concentración media en plasma para el rofecoxib provisto por la tableta de liberación rápida del Ejemplo 1. La FIG. 4 muestra las concentraciones en plasma máxima y mínima generalmente observadas para rofecoxib provisto por la tableta de liberación rápida del Ejemplo 1. El perfil de concentración en plasma versus tiempo para el rofecoxib en la formulación del Ejemplo 1 es descripta generalmente como sigue.

Tiempo después de la administración (hr)	Concentración Media en Plasma (ng/ml)	Desviación Estándar (ng/ml)	Concentración Mínima en Plasma (ng/ml)	Concentración Máxima en Plasma (ng/ml)
0	0	0	0	0
1	55,8	30,2	20,8	108
2	102,2	38,3	43,5	166,3
4	148,2	35,4	94,2	193,2
6	116	26,5	86,8	172,4
8	134	28,1	90,4	181,9
10	123,5	27,5	79,3	163,2
12	126,2	28,2	95,8	181,8
14	96,2	24,1	65,3	129,4
16	93,9	19,9	65,9	123,2
18	94,5	22,9	65	141,3
20	89,1	23,8	58,4	136
24	69,2	16,1	46,8	97,7
28	62,7	21,6	35,3	108,6
32	39,3	12,9	16,5	63,6
36	35,6	17,1	16,3	73,9
48	16,6	6,6	8,8	31,3

El perfil de concentración en plasma real observado para el inhibidor de COX-II y el relajante muscular dependerá de la forma de dosificación utilizada para administrar las drogas, de las cantidades en las cuales las drogas están presentes en la forma de dosifica-

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

19

ción, las drogas específicas utilizadas y el comportamiento de la dosificación en un ser al cual es administrada.

Alternativamente, el perfil de concentración en plasma para el rofecoxib provisto por la administración de una tableta única preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 puede ser descrita como sigue.

5

Tiempo después de la Administración (hr)	Concentración de Plasma (ng/ml)
0	0
1	20-80
2	60-140
4	110-180
6	90-140
8	105-165
10	95-150
12	100-150
14	70-125
16	70-110
18	70-110
24	55-85
32	25-55
48	10-20

El dispositivo osmótico de la presente invención puede comprender un recubrimiento soluble en agua conteniendo droga presente en una cantidad de aproximadamente 9-40% en peso, al menos aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 25-40% en peso y aproximadamente 30-40% en peso, basado en el peso total del dispositivo osmótico. Los rangos de peso más elevados son destacables, ya que no se conocen dispositivos osmóticos del arte previo que incluyan un recubrimiento pulverizado soluble en agua conteniendo droga, presente en tales altas cantidades. Además, el núcleo está presente en una cantidad de aproximadamente 50-80% en peso, aproximadamente 50-75% en peso,

10

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

20

aproximadamente 50-65% en peso, o aproximadamente 54-63% en peso, basado en el peso total del dispositivo.

Aquéllos de conocimiento ordinario en el arte apreciarán que las cantidades particulares de droga utilizadas en la formulación farmacéutica variarán de acuerdo con, entre
5 otras cosas, la farmacocinética o comportamiento farmacológico deseados en un mamífero.

Un recubrimiento o capa soluble en agua, que es inerte o contiene droga, comprenderá generalmente un material inerte y no tóxico que es al menos parcialmente, y opcionalmente sustancialmente completamente, soluble o erosionable en un ambiente de uso. La
10 selección de materiales adecuados dependerá del comportamiento deseado de la forma de dosificación. Un recubrimiento o capa que se disuelve rápidamente será soluble en la cavidad bucal y/o tracto gastrointestinal superior, tal como el estómago, duodeno, yeyuno o intestino delgado superior. Ejemplos de materiales se describen en las Patentes US No. 4.576.604 de Guittard y col. y No. 4.673.405 de Guittard y col., y No. 6.004.582 de Faour
15 y col. y el texto *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume I, 2nd Edition*. (A. Lieberman. Ed. 1989, Marcel Dekker, Inc.), cuyas descripciones relevantes son incorporadas de este modo como referencias. En algunas realizaciones, el recubrimiento o capa que se disuelve rápidamente se disolverá en la saliva, jugos gástricos o fluidos ácidos.

Los materiales que son adecuados para preparar el recubrimiento o capa soluble en
20 agua incluyen, por ejemplo y sin limitación, gomas de polisacárido solubles en agua tales como carragenina, fucoidan, goma ghatti, tragacanto, arabinogalactano, pectina, y xantano; sales solubles en agua de gomas de polisacárido tales como alginato de sodio, tragacantina de sodio, goma ghattato de sodio; hidroxialquilcelulosa soluble en agua en donde el miembro alquilo es recto o ramificado de 1 a 7 carbonos tales como hidroximetilcelulosa,
25 hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilcelulosa; formadores de lámina basados en celulosa soluble en agua sintética tales como metil celulosa y su hidroxialquil metilcelulosa, derivados de celulosa tales como un miembro seleccionado del grupo que consiste de hidroxietil metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, y hidroxibutil metilcelulosa; cros-carmellosa sodio; otros polímeros de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio; y
30 otros materiales conocidos a aquéllos de conocimiento ordinario en el arte. Otros materia-

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

21

les formadores de lámina que pueden ser utilizados con este propósito incluyen poli(vinilpirrolidona), alcohol polivinílico, óxido de polietileno, una mezcla de gelatina y polivinilpirrolidona, gelatina, glucosa, sacáridos, povidona, copovidona, copolímero poli(vinilpirrolidona)-poli(acetato de vinilo). El recubrimiento soluble en agua puede comprender otros excipientes farmacéuticos que alteran o no alteran el modo en el cual el recubrimiento soluble en agua se comporta. El hombre del arte de conocimiento ordinario reconocerá que los materiales anteriormente mencionados incluyen polímeros formadores de película.

Otros materiales incluyen hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina (MCC, Avicel™ de FMC Corp.), copolímero poli(etilen-acetato de vinilo) (60:40) (EVAC de Aldrich Chemical Co.), 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA), MMA, terpolímeros de HEMA:MMA:MA sintetizados en la presencia de N,N'-bis(metacrililoiloxietiloxicarbonilamino)-azobenceno, azopolímeros, sistema de liberación programada en el tiempo con recubrimiento entérico (Time Clock® de Pharmaceutical Profiles, Ltd., UK) y pectinato de calcio pueden ser incluidos en el recubrimiento soluble en agua.

El recubrimiento inerte soluble o erosionable en agua que cubre la pared semipermeable y bloquea el pasaje está realizado de material sintético o natural el cual, a través de disolución o erosión selectiva permitirá que el pasaje sea desbloqueado permitiendo así que comience el proceso de suministro osmótico. Este recubrimiento que se disuelva o erosiona en forma lenta o rápida puede ser impermeable a un primer fluido externo, mientras es soluble o erosionable a un segundo fluido externo. Esta propiedad puede ayudar a lograr una liberación controlada y selectiva del compuesto activo en el núcleo.

En algunas realizaciones, un recubrimiento o capa de una forma de dosificación será insoluble en el fluido de un primer entorno de uso, tal como jugos gástricos, fluidos ácidos, o líquidos polares, y soluble o erosionable en el fluido de un segundo entorno de uso, tal como jugos intestinales, fluidos a pH sustancialmente neutro o básico, o líquidos apolares. Se conocen una amplia variedad de otros materiales poliméricos que poseen estas diversas posibilidades de solubilidad y pueden ser incluidos en la cubierta o capa. Tales

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

22

otros materiales poliméricos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitaciones, acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato trimelitato de celulosa (CAT), poli(acetato de vinilo)ftalato (PVAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HP), copolímero de poli(metacrilato etilacrilato) (1:1) (MA-EA), copolímero de poli(metacrilato metilmetacrilato) (1:1) (MA-MMA), copolímero de poli(metacrilato metilmetacrilato) (1:2), Eudragit™ L-30-D (MA-EA, 1:1), Eudragit™ L-100-55 (MA-EA, 1:1), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), Coateric™ (PVAP), Aquateric™ (CAP), AQOAT™ (HPMCAS) y combinaciones de las mismas. El recubrimiento soluble o erosionable en agua puede también comprender auxiliares de disolución, modificadores de estabilidad, y realzadores de bioabsorción.

Un material polimérico opcional para utilizar en un dispositivo osmótico, tableta o perla recubierto, incluye materiales entéricos que resisten la acción del fluido gástrico. Un material que se adapta fácilmente a este tipo de requerimiento es un copolímero poli(vinilpirrolidona)-acetato de vinilo, tal como el material suministrado por BASF mediante su marca comercial Kollidon VA64, mezclado con estearato de magnesio y otros excipientes similares.

Un recubrimiento o capa soluble en agua puede también comprender povidona, la cual es suministrada por BASF bajo su marca comercial Kollidon K 30, y hidroxipropil metilcelulosa, la cual es suministrada por Dow bajo su marca comercial Methocel E-15. Los materiales pueden ser preparados en soluciones que tienen diferentes concentraciones de polímero de acuerdo a la viscosidad de la solución deseada. Por ejemplo, una solución acuosa al 10% P/V de Kollidon™ K 30 tiene una viscosidad de aproximadamente 5,5-8,5 cps a 20°C, y una solución acuosa al 2% P/V de Methocel™ E-15 tiene una viscosidad de aproximadamente 13-18 cps a 20°C.

Un recubrimiento o capa soluble en agua puede también comprender otros materiales adecuados los cuales son sustancialmente resistentes a los jugos gástricos y que promoverán liberación entérica o colónica. Para este propósito, el recubrimiento inerte soluble en agua puede comprender uno o más materiales que no se disuelven, desintegran, o cambian su estructura en el estómago y durante el período de tiempo que la forma de dosifica-

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

23

ción reside en el estómago. Materiales representativos que mantienen su integridad en el estómago pueden comprender un miembro seleccionado del grupo que consiste de (a) queratina, queratina sandarac-tolu, salol (salicilato de fenilo), salol betanaftil benzoato y acetotano, salol con bálsamo de Perú, salol con tolú, salol con goma mástica, salol con ácido esteárico, y salol con goma laca; (b) un miembro seleccionado del grupo que consiste de proteína formalizada, gelatina formalizada, y gelatina entrecruzada formalizada y resinas de intercambio; (c) un miembro seleccionado del grupo que consiste de ácido mirístico-coaceite de castor hidrogenado-colesterol, ácido esteárico-sebo de carnero, ácido esteárico-bálsamo de tolú, y ácido esteárico-aceite de castor; (d) un miembro seleccionado del grupo que consiste de goma laca, goma laca amoniacada, goma laca amoniacada-salol, goma laca-grasa de lana, goma laca-alcohol de acetilo, goma laca-ácido esteárico-bálsamo de tolú, y goma laca estearato de n-butilo; (e) un miembro seleccionado del grupo que consiste de ácido abiético, abictato de metilo, benzoína, bálsamo de tolú, sandarac, masilla con tolú, y masilla con alcohol de acetilo; (f) resinas acrílicas representadas por polímeros aniónicos sintetizados a partir de ácido metacrilato y éster metílico de ácido metacrílico, resinas copoliméricas acrílicas de ácido metacrílico y ésteres alquílicos de ácido metacrílico, copolímeros de ácido alcacrílico y ésteres alquílicos de ácido alcacrílico, resinas acrílicas tales como copolímero de dimetilaminoetilmetacrilato-butilmetacrilato-metilmetacrilato de 150.000 de peso molecular, copolímero 50:50 de ácido metacrílico-metilmetacrilato de 135.000 de peso molecular, copolímero 30:70 de ácido metacrílico-metilmetacrilato de 135.000 de peso molecular, copolímero de ácido metacrílico-dimetil aminoetil-metacrilato-etilacrilato de 750.000 de peso molecular, ácido metacrílico-metilmetacrilato-etilacrilato de 1.000.000 de peso molecular, y etilacrilato-metilmetacrilato-etilacrilato de 550.000 de peso molecular; y (g) una composición entérica que comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste de ftalato de acetil celulosa, ftalato diacetil celulosa, triacetil ftalato de celulosa, ftalato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de celulosa de sodio, ftalato éster de celulosa, ftalato éter de celulosa ftalato de metilcelulosa, ftalato éster-éter de celulosa, ftalato de hidroxipropil celulosa, ftalato acetato de sales alcalinas de celulosa, ftalato acetato de sales alcalino térreas de celulosa, ftalato acetato de sales de calcio de celulosa, ftalato de sal de amonio de hidroxipropil metilcelulosa, hexahidroftalato acetato de celulosa, hexahidrofta-

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

24

lato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato acetato de polivinilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, ftalato de dialquilo en donde alquilo comprende grupos alquilo lineales o ramificados de 1 a 7, ftalatos de arilo, y otros materiales conocidos para un individuo de conocimiento ordinario en el arte.

5 Una membrana semipermeable incluida en una forma de dosificación de dispositivo osmótico está generalmente formada de un material que es sustancialmente permeable al paso de fluido desde el ambiente de uso al núcleo y sustancialmente impermeable al paso de agente activo desde el núcleo. Muchos materiales comunes que forman una pared semipermeable, que son conocidos para aquellos de conocimiento ordinario en el arte de
10 las ciencias farmacéuticas son adecuados para estos propósitos. Ejemplos de estos materiales son los ésteres de celulosa, éteres de celulosa y ésteres-éteres de celulosa. Sin embargo, se ha encontrado que una membrana semipermeable que comprende acetato de celulosa (CA) y opcionalmente poli(etilenglicol) (PEG), en particular PEG 400, tienen un buen comportamiento cuando se utiliza en combinación con los otros materiales requeridos en
15 el presente dispositivo osmótico. Esta particular combinación de CA y PEG provee una membrana semipermeable que brinda al dispositivo osmótico un perfil de liberación bien controlado del agente activo en el núcleo y que retiene su integridad física y química en el ambiente de uso. La proporción CA:PEG generalmente está en el rango de desde aproximadamente 50-99% en peso de CA : aproximadamente 50-1% en peso de PEG, y aproximadamente 95% en peso de CA : aproximadamente 55% en peso de PEG. La proporción
20 puede variarse para alterar la permeabilidad y finalmente el perfil de liberación del dispositivo osmótico. Otros materiales adecuados pueden incluir un miembro seleccionado del grupo de acilatos de celulosa tales como acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa y combinaciones de los mismos. Muchos polímeros adecuados, incluyen aquellos descritos en la Patente Argentina 199.301, Patente US N° 6.004.582, y referencias aquí citadas, cuyas descripciones son por este medio incorporadas como referencia.
25

Los materiales representativos para la membrana semipermeable incluyen un miembro seleccionado del grupo que consiste de acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alcanilatos de mono, di, y tricelulosa, aroilatos de mono, di, y tricelulosa, y otros conocidos
30

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

25

para aquellos de conocimiento ordinario en el arte. Los ejemplos de polímeros incluyen acetato de celulosa que tiene un D.S. hasta 1 y un contenido de acetilo hasta 21%; acetato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de 32 a 39,8%; diacetato de celulosa que tiene un D.S. de 1 a 2 y un contenido de acetilo de 21 a 35%; triacetato de celulosa que tiene un D.S. de 2 a 3 y un contenido de acetilo de 35 a 44,8%; y otros conocidos para aquellos de conocimiento ordinario en el arte. Polímeros celulósicos más específicos incluyen propionato de celulosa que tiene un D.S. de 1,8 y un contenido de propionilo de 39,2 a 45% y un contenido de hidroxilo de 2,8 a 5,4%; acetato butirato de celulosa que tiene un D.S. de 1,8, un contenido de acetilo de 13 a 15% y un contenido de butirilo de 34 a 39%; acetato butirato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de 2 a 29%; un contenido de butirilo de 17 a 53% y un contenido de hidroxilo de 0,5 a 4,7%; triacilatos de celulosa que tienen D.S. de 2,9 a 3 tal como trivalerato de celulosa, trilaurato de celulosa, tripalmitato de celulosa, trisuccinato de celulosa, y trioclaanoato de celulosa; diacilatos de celulosa que tienen D.S. de 2,2 a 2,6 tal como disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioclaanoato de celulosa, dipentale de celulosa, y otros conocidos para aquellos de conocimiento ordinario en el arte. Polímeros semipermeables adicionales incluyen acetaldehído acetato de dimetilo, acetato etil carbamato de celulosa, acetato ftalato de celulosa para uso en ambientes que tienen un bajo pH, acetato metil carbamato de celulosa, acetato dimetil aminoacetato de celulosa, poliamidas semipermeables, poliuretanos semipermeables, poliestirenos sulfonados semipermeables, polímeros semipermeables selectivamente entrecruzados formados mediante la coprecipitación de un polianión y un polication como se describe en las Patentes US N° 3.173.876, N° 3.276.586, N° 3.541.005, N° 3.541.006, y N° 3.546.142; polímeros semipermeables como se describe por Loeb y Souriajan en la Patente US N° 3.133.132; los derivados de poliestireno levemente entrecruzados; poli(sulfonato de estireno de sodio) entrecruzado, poli(cloruro de vinilbenciltrimetil amonio) entrecruzado, polímeros semipermeables que exhiben una permeabilidad al fluido de 10^{-5} a 10^{-1} (cc.mil/cm².hr.atm) expresado como diferencia de presión hidrostática u osmótica a través de la membrana semipermeable en atmósferas. Estos y otros polímeros se describen en las Patentes US N° 3.845.770, N° 3.916.899, N° 4.765.989 y N° 4.160.020; y en *Handbook of Common Polymers* (Scott, J. R. Y Roff, W. J., eds.; 1971; CRC Press, Cleveland, Ohio).

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

26

Cuando la composición farmacéutica está contenida dentro de una forma de dosificación de dispositivo osmótico, el dispositivo osmótico de la invención comprende al menos un pasaje (poro, orificio o abertura) que comunica el exterior de la pared semipermeable con el núcleo del dispositivo. El pasaje puede ser formado de acuerdo con cualquiera de los métodos conocidos de formación de pasajes en una membrana semipermeable. Tales métodos incluyen, por ejemplo, 1) taladrar un orificio a través de la membrana semipermeable con una mecha o láser; 2) incluir un material soluble dentro de la composición que forma la membrana semipermeable de modo que se forma un poro cuando el dispositivo osmótico está en un ambiente de uso acuoso; 3) perforar un orificio a través de la membrana semipermeable; o 4) emplear un punzón de tableta que tiene una espiga para punzar un orificio a través de la lámina semipermeable. El pasaje puede atravesar la pared semipermeable y una o más de cualquier otra lámina recubierta sobre la membrana semipermeable o entre la membrana semipermeable y el núcleo. El(los) pasaje(s) puede(n) ser conformado(s) como se desee. En algunas realizaciones, el pasaje es taladrado con láser y es conformado como un óvalo, elipse, ranura, hendija, cruz o círculo.

Métodos de formación de pasajes en membranas semipermeables de dispositivos osmóticos se describen en las patentes US No. 4.088.864 de Theeuwes y col., No. 4.016.880 de Theeuwes y col., No. 3.916.899 de Theeuwes y col., No. 4.285.987 de Ayer y col., No. 4.783.337 de Wong y col., No. 5.558.879 de Chen y col., No. 4.801.461 de Hamel y col., y No. 3.845.770 de Theeuwes y col., cuyas descripciones son de este modo incorporadas como referencia.

El núcleo de una forma de dosificación de dispositivo osmótico, perla o tableta de la presente invención comprenderá un inhibidor de COX-II y/o un relajante muscular, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más de otros materiales. Generalmente, las formulaciones de tableta comprenderán aproximadamente 0,1-99,9% en peso de droga en el núcleo de la tableta no recubierta. Los rangos aceptables pueden variar de acuerdo con la respuesta terapéutica deseada, el tamaño de la tableta, la cantidad y tipo de excipientes usados en el núcleo del dispositivo, la combinación de drogas utilizadas y el uso destinado del dispositivo osmótico.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

27

Cuando la tableta de liberación controlada es un dispositivo osmótico, se agregan solutos osmóticamente efectivos, agentes osmóticos o osmoagentes. Estos osmoagentes pueden ayudar en la suspensión o disolución de la droga en el núcleo. Los osmoagentes de ejemplo incluyen compuestos orgánicos e inorgánicos tales como sales, bases, agentes
5 quelantes, cloruro de sodio, cloruro de litio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfito de sodio, bicarbonato de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, lactato de calcio, d-manitol, urea, ácido tartárico, rafinosa, sacarosa, monohidrato de alfa-d-lactosa, glucosa, combinaciones de los mismos y otros materiales similares o equivalentes que son ampliamente conocidos en el arte. Los osmoagentes pueden
10 también ser incorporados al núcleo del dispositivo osmótico para controlar la liberación de la droga del mismo. La patente US No. 4.077.407 de Theeuwes y col., cuya descripción es de este modo incorporada como referencia, describe osmoagentes adecuados.

Las formas de dosificación de la invención pueden también comprender un agente acidificante, adsorbentes, agentes alcalinizante, antioxidantes, agentes tampón, colorantes,
15 saborizantes, agentes endulzantes, antiadherentes, aglutinantes, diluyentes, excipientes de compresión directa, disgregantes, agentes deslizantes, lubricantes, opacantes, agentes de pulido, agentes complejantes, fragancias, preservantes y combinaciones de los mismos.

Como se utiliza en la presente, un agente complejante es un agente que compleja iones metálicos. Los agentes complejantes de ejemplo incluyen EDTA disodio, edetato,
20 pentatos y otros conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte.

Como se utiliza en la presente, el término "agente acidificante" está destinado a significar un compuesto utilizado para proveer un medio ácido para la estabilidad del producto. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido acético, aminoácidos, ácido cítrico, ácido fumárico, y otros alfa hidroxiaácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido ascórbico y ácido nítrico y otros conocidos a aquellos con conocimientos
25 ordinarios en el arte.

Como se utiliza en la presente, el término "adsorbente" está destinado a significar un agente capaz de sujetar otras moléculas en su superficie mediante medios físicos o químicos (quimiosorción). Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limita-

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

28

ción, carbón en polvo y activado y otros materiales conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte.

Como se utiliza en la presente, el término "agente alcalinizante" está destinado a significar un compuesto utilizado para proveer medio alcalino para la estabilidad del producto. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitaciones, solución de 5 amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, y trolamina y otros conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte.

Como se utiliza en la presente, el término "antioxidante" está destinado a significar 10 un agente que inhibe la oxidación y en consecuencia es utilizado para prevenir el deterioro de preparaciones por el proceso oxidante. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitaciones, ácido ascórbico, ascorbil palmitato, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, gallato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio y metabisulfito de sodio y otros 15 materiales conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte.

Como se utiliza en la presente, los términos "agente tampón" o "agente buffer" están destinados a significar un compuesto utilizado para resistir cambios en pH luego de la dilución o adición de un ácido o álcali. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitaciones, metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato de sodio monobásico y 20 citrato de sodio anhidro y dihidrato y otros materiales conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte.

Como se utiliza en la presente, el término "agente endulzante" está destinado a significar un compuesto utilizado para impartir dulzura a una preparación. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitaciones, aspartamo, dextrosa, glicerina, manitol, 25 sacarina sódica, sorbitol y sacarosa y otros materiales conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte.

Como se utiliza en la presente, el término "antiadherente" está destinado a significar un agente que previene la adhesión de los ingredientes de la formulación de dosifica-

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

29

ción sólidos a los punzones y moldes en una máquina de fabricación de tabletas durante la producción. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitaciones, estearato de magnesio, talco, estearato de calcio, behenato de glicerilo, PEG, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, ácido esteárico y otros materiales conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte.

Como se utiliza en la presente, el término "aglutinante" está destinado a significar una sustancia utilizada para provocar adhesión de las partículas de polvo en las formulaciones de dosificación sólidas. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitaciones, acacia, ácido alginico, carboximetilcelulosa sodio, poli(vinilpirrolidona), azúcar compresible (por ej., NuTab), etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, povidona y almidón pregelatinizado y otros materiales conocidos a aquellos con conocimientos ordinarios en el arte.

Cuando son necesarios, pueden también ser incluidos aglutinantes en las formas de dosificación. Los ejemplos de aglutinantes incluyen acacia, tragacanto, gelatina, almidón, materiales de celulosa tales como metil celulosa y carboxi metil celulosa de sodio, ácidos alginicos y sales de los mismos, polietilenglicol, goma guar, polisacárido, bentonitas, azúcares, azúcares invertidos, poloxámeros (PLURONIC™ F68, PLURONIC™ F127), colágeno, albúmina, gelatina, derivados celulósicos en solventes no acuosos, combinaciones de los mismos y otros conocidos a aquellos de conocimientos ordinarios en el arte. Otros aglutinantes incluyen, por ejemplo, polipropilen glicol, copolímero polioxietileno-polipropileno, éster de polietileno, éster de polietilen sorbitán, óxido de polietileno, combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos a aquél de conocimientos ordinarios en el arte.

Como se utiliza en la presente, el término "diluyente" o "carga" está destinado a significar una sustancia inerte utilizada como carga para crear el volumen, propiedades de flujo y compresión deseados, característicos en la preparación de formas de dosificación sólidas. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitaciones, fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, dextrosa, carbonato de magnesio, sacarosa, manitol, celulosa

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

30

microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, sorbitol, y almidón y otros materiales conocidos a aquél de conocimientos ordinarios en el arte.

Como se utiliza en la presente, el término “excipiente de compresión directa” está destinado a significar un compuesto utilizado en formas de dosificación sólidas comprimidas. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitaciones, fosfato de calcio dibásico (por ej., Ditas) y otros materiales conocidos a aquél con conocimientos ordinarios en el arte.

Como se utiliza en la presente, una fragancia es una sustancia o combinación de sustancias relativamente volátil que produce un aroma, olor o perfume detectables. Las fragancias de ejemplo incluyen aquellas generalmente aceptadas FD&C.

Como se utiliza en la presente, el término “agente deslizante” está destinado a significar un agente utilizado en formulaciones de dosificación sólidas para promover la fluidez de la masa sólida. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitaciones, sílice coloidal, almidón de maíz, talco, silicato de calcio, silicato de magnesio, silicio coloidal, fosfato de calcio tribásico, hidrogel de silicio y otros materiales conocidos a aquél de conocimientos ordinarios en el arte.

Como se utiliza en la presente, el término “lubricante” está destinado a significar una sustancia utilizada en formulaciones de dosificación sólidas para reducir la fricción durante la compresión. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitaciones, estearato de calcio, estearato de magnesio, PEG, talco, aceite mineral, ácido esteárico, y estearato de zinc y otros materiales conocidos a aquél de conocimientos ordinarios en el arte.

Como se utiliza en la presente, el término “opacante” está destinado a significar un compuesto utilizado para tornar opaco a un recubrimiento. Puede ser utilizado solo o en combinación con un colorante. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitaciones, dióxido de titanio, talco y otros materiales conocidos a aquél de conocimientos ordinarios en el arte.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

31

Como se utiliza en la presente, el término “agente de pulido” está destinado a significar un compuesto utilizado para impartir un brillo atractivo a las formas de dosificación sólidas. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitaciones, cera carnaúba, cera blanca y otros materiales conocidos a aquél de conocimientos ordinarios en el arte.

- 5 Como se utiliza en la presente, el término “disgregante” está destinado a significar un compuesto utilizado en formas de dosificación sólidas para promover la ruptura de la masa sólida en pequeñas partículas que son dispersadas o disueltas más fácilmente. Los disgregantes de ejemplo incluyen, a modo de ejemplo y sin limitaciones, almidones tales como almidón de maíz, almidón de papa, almidones pregelatinizados y modificados de los
- 10 mismos, endulzantes, arcillas, bentonita, celulosa microcristalina (por ej., Avicel), carboximetilcelulosa calcio, croscarmellosa sodio, ácido algínico, alginato de sodio, celulosa poliacrilin potasio, (por ej., Amberlite), alginatos, gliconato de almidón sodio, gomas, agar, guar, algarroba, karaya, pectina, tragacanto, crospovidona y otros materiales conocidos a aquél con conocimientos ordinarios en el arte.
- 15 Como se utiliza en la presente, el término “colorante” está destinado a significar un compuesto utilizado para impartir color a preparaciones farmacéuticas sólidas (por ej., tabletas). Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitaciones, FD&C Rojo No. 3, FD&C Rojo No. 20, FD&C Amarillo No. 6, FD&C Azul No. 2, D&C Verde No. 5, D&C Naranja No. 5, D&C Rojo No. 8, caramelo y óxido férrico, rojo, otros colorantes
- 20 FD&C y agentes colorante naturales tales como extracto de hollejo de uva, polvo rojo de remolacha, beta-caroteno, bijol, carmín, cúrcuma, páprika, y otros materiales conocidos a aquél con conocimientos ordinarios en el arte. La cantidad de agente colorante utilizada variará según se desee.

- Como se utiliza en la presente, el término “saborizante” está destinado a significar
- 25 un compuesto utilizado para impartir un sabor y a menudo olor agradables a una preparación farmacéutica. Los agentes saborizantes de ejemplo incluyen aceites saborizantes y aromáticos saborizantes sintéticos y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutos, etc. y combinaciones de los mismos. Estos pueden incluir también aceite de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucaliptus, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia,
- 30

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

32

aceite de almendras amargas y aceite de casia. Otros sabores útiles incluyen vainilla, aceite de citrus, incluyendo limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de frutas, incluyendo manzana, pera, durazno, frutilla, frambuesa, cereza, ciruela, ananá, damasco, etc. Los sabores que se han hallado particularmente útiles incluyen naranja, uva, cereza y sabores de goma de mascar comercialmente disponibles y mezclas de los mismos. La cantidad de saborizante puede depender de un número de factores, incluyendo el efecto organoléptico deseado. Los sabores estarán presentes en cualquier cantidad como se desee para aquellos de conocimiento ordinario en el arte. Los sabores particulares son los sabores a uva y cereza y sabores a citrus como la naranja.

10 Como se utiliza en la presente, un preservante es un agente o combinación de agentes que inhibe, reduce o elimina el crecimiento bacteriano en una forma de dosificación farmacéutica. Los ejemplos de preservantes incluyen Nipagin, Nipasol, Alcohol Isopropílico y una combinación de los mismos.

15 La presente forma de dosificación sólida puede también emplear uno o más agentes comúnmente conocidos con actividad en superficie o cosolventes que mejoran la humectación o desintegración del núcleo y/o de la capa de la formulación de dosificación sólida.

20 Pueden también incluirse plastificantes en las tabletas para modificar las propiedades y características de los polímeros utilizados en los recubrimientos o núcleos de las tabletas. Como se utiliza en la presente, el término "plastificante" incluye todos los compuestos capaces de plastificar o ablandar un polímero o aglutinante utilizado en la invención. El plastificante debe ser capaz de disminuir la temperatura de fusión o temperatura de transición vítrea (temperatura del punto de ablandamiento) del polímero o aglutinante. Los plastificantes, tales como PEG de bajo peso molecular, generalmente amplían el peso molecular promedio de un polímero en el cual ellos son incluidos, disminuyendo de este modo su temperatura de transición vítrea o punto de ablandamiento. Los plastificantes también reducen la viscosidad de un polímero. Es posible que el plastificante imparta algunas propiedades físicas particularmente ventajosas al dispositivo osmótico de la invención.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

33

Los plastificantes útiles en la invención pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitaciones, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, moléculas orgánicas pequeñas, polioles de bajo peso molecular que tienen hidroxilos alifáticos, plastificantes de tipo éster, glicol éteres, poli(propilenglicol), polímeros multi-bloque, polímeros de único bloque, poli(etilenglicol) de bajo peso molecular, plastificantes de tipo éster citrato, triacetina, propilenglicol y glicerina. Tales plastificantes pueden también incluir etilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y otros compuestos poli(etilenglicol), monopropilenglicol monoisopropil éter, propilenglicol monoetil éter, etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monoetil éter, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, sebacato de dibutilo, citrato de acetiltributilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de tributilo y glicolato de alilo. Tales plastificantes están comercialmente disponibles a partir de fuentes tales como Aldrich o Sigma Chemical Co. También se contempla y dentro del alcance de la invención, que puede utilizarse una combinación de plastificantes en la presente formulación. Los plastificantes basados en PEG están disponibles comercialmente o pueden ser preparados mediante una variedad de métodos, tal como se describe en *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications* (J.M. Harris, Ed.; Plenum Press, NY) cuya descripción es incorporada de este modo como referencia.

La forma de dosificación de la invención también puede incluir aceites, por ejemplo, aceites fijos, tales como aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva; ácidos grasos, tales como ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico; y ésteres de ácidos grasos, tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácido graso y glicéridos de ácido graso acetilados. Puede también ser mezclado con alcoholes, tales como etanol, isopropanol, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol; con glicerol cetales, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol; con éteres, tales como polietilenglicol 450, con hidrocarburos del petróleo, tales como aceite mineral y petrolatum; con agua, o con mezclas de los mismos; con o sin la adición de un surfactante, agentes de suspensión o agente emulsificante, farmacéuticamente adecuados.

Pueden ser empleados jabones y detergentes sintéticos como surfactantes y como vehículos para composiciones farmacéuticas. Jabones adecuados incluyen sales de metal

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

34

alcalino, de amonio y de trietanolamina de ácidos grasos. Detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio, y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, alquil, aril y olefin sulfonatos; alquil, olefin, éter y monoglicérido sulfatos, y sulfosuccinatos; detergentes
5 noiónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y copolímeros de poli(oxietilen)-*block*-poli(oxipropilen); y detergentes anfóteros, por ejemplo, sales de amonio cuaternario de alquil β -aminopropionatos de alquilo y de 2-alquilimidazolina; y mezclas de los mismos.

Diversos otros componentes, no de otro modo listados anteriormente, pueden ser
10 agregados a la presente formulación para la optimización de un perfil de liberación del agente activo deseado, incluyendo a modo de ejemplo y sin limitación, monoestearato de glicerilo, nylon, acetato butirato de celulosa, d,l-poli(ácido láctico), 1,6-hexandiamina, dietilentriamina, almidones, almidones derivatizados, monoglicéridos acetilados, coacervatos de gelatina, copolímero poli(estireno – ácido maleico), glicocera, grasa de castor, alcohol de estearilo, palmitoestearato de glicerol, poli(etileno), poli(acetato de vinilo), poli
15 (cloruro de vinilo), 1,3-butilen-glicoldimetacrilato, etilenglicol-dimetacrilato e hidrogenes de metacrilato.

Debería entenderse, que compuestos utilizados en el arte de la formulación farmacéutica generalmente sirven a una variedad de funciones o propósitos. Así si un compuesto
20 nombrado aquí es mencionado solamente una vez o si es utilizado para definir más de un término en la presente, su propósito o función no debería ser considerado como estando limitado solamente a aquél/aquellos propósito(s) o función(es) mencionado(s).

La cantidad de compuesto terapéutico incorporado en cada dispositivo osmótico será al menos una o más dosis unitarias y puede ser seleccionada de acuerdo a principios
25 conocidos en farmacia. Una cantidad efectiva de compuesto terapéutico está específicamente contemplada. Mediante el término "cantidad efectiva", se entiende que una cantidad terapéuticamente efectiva está contemplada. Una cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad de inhibidor de COX-II o relajante muscular que es suficiente para producir la

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

35

respuesta terapéutica deseada o requerida, o en otras palabras, la cantidad que es suficiente para producir una respuesta biológica apreciable cuando se administra a un paciente.

La expresión "dosis unitaria" es utilizada en la presente para significar una forma de dosificación que contiene una cantidad del compuesto terapéutico, siendo dicha cantidad tal que una o más unidades predeterminadas pueden ser provistas en una única administración terapéutica. Dependiendo de la combinación y cantidades específicas de inhibidor COX-II y relajante muscular incluidas dentro de la forma de dosificación, será observado un efecto mejorado, aditivo o sinérgico. Un mejorado efecto terapéutico es aquél en donde el relajante muscular incrementa el beneficio terapéutico (efecto analgésico) provisto por el inhibidor de COX-II solo. Un efecto terapéutico aditivo es aquél donde cada uno del relajante muscular y el inhibidor de COX-II posee propiedades analgésicas, y la combinación de las dos drogas provee un efecto global analgésico que se aproxima a la suma de sus efectos analgésicos individuales. Un efecto terapéutico sinérgico es uno donde cada uno del relajante muscular y el inhibidor de COX-II posee propiedades analgésicas, y la combinación de las dos drogas provee un efecto global analgésico que es mayor que la suma de sus efectos analgésicos individuales. En cada realización de la invención, una combinación particular de drogas proveerá al menos un efecto terapéutico mejorado en comparación con el de las drogas individuales.

Para administración nasal, la composición farmacéutica puede ser incluida en una pasta, crema, rocío (spray), polvo, nebulizador, aerosol o ungüento que contiene los solvente apropiados (tal como agua, acuoso, no acuoso, polar, apolar, hidrófobo, hidrófilo, y/o combinaciones de los mismos) y opcionalmente otros compuestos (estabilizadores, perfumes, agentes antimicrobianos, antioxidantes, modificadores de pH, surfactantes y/o modificadores de la biodisponibilidad). Se contempla que los intensificadores de biodisponibilidad tales como alcoholes u otros compuestos que intensifican la penetración del compuesto terapéutico desde la formulación farmacéutica dentro de la mucosa nasal puede ser necesaria para preparar formulaciones adecuadas para la administración nasal.

Para la administración oral, bucal, y sublingual, la composición farmacéutica puede estar en la forma de cápsula, tableta, suspensión, aglomerado, gránulo o polvo.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

36

Para la administración rectal, la composición farmacéutica puede estar incluida en un supositorio, ungüento, enema, tableta o crema para la liberación de un compuesto terapéutico dentro de los intestinos, flexura sigmoidea y/o recto.

5 Las formulaciones de dosificación sólida de la invención pueden asumir cualquier configuración o forma conocida en el arte de las ciencias farmacéuticas. El dispositivo de la invención puede ser una píldora, esfera, tableta, barra, placa, paraboloide de revolución, elipsoide de revolución u otros conocidos para aquellos de conocimiento ordinario en el arte. Las tabletas pueden también incluir marcas, cortes, ranuras, letras y/o números en la superficie para propósitos de decoración, identificación y/u otros propósitos.

10 Las tabletas de la invención pueden ser preparadas de acuerdo a los métodos descriptos aquí o aquellos conocidos en el arte, más específicamente de acuerdo a los métodos descriptos en la descripción incorporada aquí como referencia. Por ejemplo, de acuerdo a una técnica de fabricación, la droga y los excipientes que comprenden el núcleo se mezclan en forma sólida, semisólida o gelatinosa, luego se humedecen y tamizan a través de
15 una malla especificada para obtener gránulos. Los gránulos son luego secados en un secador y comprimidos, por ejemplo, mediante punzonado para formar núcleos no recubiertos. Los núcleos comprimidos y no recubiertos son luego recubiertos con una membrana semipermeable. Subsiguientemente, la membrana semipermeable que rodea al núcleo deberá ser perforada con, por ejemplo, equipo láser. Finalmente, una cubierta externa que contiene
20 la droga se aplica a la membrana semipermeable.

Una cubierta externa puede ser aplicada a un sustrato sólido como una cubierta por compresión, pero es generalmente aplicada como una cubierta por pulverización. La cubierta por pulverización es más delgada y más liviana que la cubierta por compresión, y por lo tanto una forma de dosificación sólida que incluye la pulverización de la cubierta
25 externa es más pequeña que una forma de dosificación similar que contenga una cubierta por compresión. Más aún, el uso de una cubierta que contiene droga y es soluble o erosionable en agua y es aplicada por pulverización, permite la carga de mayores cantidades de droga que el uso de una cubierta que contiene droga y es soluble o erosionable en agua y que es aplicada por compresión. Una forma de dosificación sólida de tamaño más pequeño

generalmente resultada en un mejor cumplimiento del paciente en la toma de la forma de dosificación sólida y por eso es ventajosa.

La forma de dosificación sólida de la invención puede ser recubierta con una cubierta de terminación como es comúnmente realizado en el arte para proveer el brillo deseado, color, gusto u otra característica estética. Los materiales adecuados para preparar la cubierta de terminación son bien conocidos en el arte y se encuentran en descripciones de muchas de las referencias citadas e incorporadas aquí como referencia.

Los siguientes ejemplos no deberían ser considerados exhaustivos, sino meramente ilustrativos de una de varias realizaciones contempladas por la presente invención. Los métodos aquí descritos pueden ser seguidos para preparar formas de dosificación de acuerdo a la invención.

EJEMPLO 1

El siguiente método general fue utilizado para preparar tabletas comprimidas que proveen una liberación inmediata de un inhibidor de COX-II y un relajante muscular. Se mezclaron óxido férrico y 30% del monohidrato de lactosa total y luego se tamizaron a través de una malla 200 para formar una mezcla. La mezcla fue mezclada con la cantidad remanente del monohidrato de lactosa, metansulfonato de pridinol, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, croscarmellosa de sodio, rofecoxib y dióxido de silicio coloidal hasta homogeneidad para formar una segunda mezcla. La segunda mezcla fue mezclada con 50% del estearato de magnesio total y la mezcla fue convertida en tabletas para formar núcleos de 1 g. Los núcleos fueron molidos y mezclados con el estearato de magnesio restante. La mezcla final fue convertida en tabletas para formar tabletas comprimidas de 200 mg.

El proceso anteriormente detallado fue utilizado para preparar tabletas conteniendo los siguientes ingredientes presentes en las cantidades aproximadas indicadas. Las FIGS. 1-2 muestran los perfiles de disolución *in vitro* para pridinol y rofecoxib conforme son liberados de esta tableta.

INGREDIENTE	CANTIDAD APROXIMADA (mg)
-------------	--------------------------

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

38

INGREDIENTE	CANTIDAD APROXIMADA (mg)
Rofecoxib	25
Metansulfonato de pridinol	4
Celulosa microcristalina	78,34
Monohidrato de lactosa	75
Croscarmellosa sodio	8
Oxido férrico	0,66
Estearato de magnesio	1
Dióxido de silicio coloidal	4
Lauril sulfato de sodio o ducosato de sodio	4

EJEMPLO 2

La siguiente composición general es utilizada para preparar tabletas comprimidas que proveen una liberación inmediata de un inhibidor COX-II y una liberación sostenida de relajante muscular. Fueron utilizados los siguientes ingredientes en las cantidades aproximadas indicadas para fabricar las tabletas. El agua es incluida durante la fabricación pero no está presente en una cantidad significativa en la tableta terminada.

INGREDIENTE	CANTIDAD (mg)	CANTIDAD (mg)	CANTIDAD (mg)
Rofecoxib	10-15	20-35	35-60
Pridinol	0,1-5,0	0,1-5,0	5,0-10
Hidroxipropilcelulosa	5-20	5-20	5-20
Monoestearato de glicerilo(Myvaplex 600 P)	7-15	10-20	20-40
Croscarmellosa sodio	10-30	10-30	10-30
Monohidrato de lactosa	70-300	70-300	70-300
Agua purificada	5,00	5,00	5,00
Estearato de magnesio	1,5-6	1,5-6	1,5-6

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

39

Las tabletas son preparadas como sigue. Se mezclaron cuidadosamente Pridinol y Myvaplex 600 P y se extruyeron con fusión a través de un tamiz de malla 12 USP. El extruido es esferonizado y tamizado a través de una malla 12 USP. Se mezclan el monohidrato de lactosa y rofecoxib y se granulan con la hidroxipropilcelulosa previamente disuelta en agua purificada. Los gránulos son secados y tamizados a través de un tamiz de malla 12 USP. Los gránulos secos son mezclados con las perlas que contienen pridinol, croscarmellosa sodio y estearato de magnesio. Luego se rellenan cápsulas de tamaño No. "0" hasta peso final.

10

EJEMPLO 3

Se utiliza la siguiente composición general para preparar un dispositivo osmótico que provee una liberación controlada de un inhibidor COX-II y una liberación inmediata de relajante muscular. Se preparó un lote (batch) en escala mezclando 8,00 g de mesilato de pridinol, 100,00 g de manitol, 55,00 g de celulosa microcristalina y 12,0 de povidona. La mezcla fue humedecida con una mezcla de 80,00 ml de alcohol (96°) y 100,0 g de PEG 400. La mezcla húmeda fue granulada y secada a 40-50°C durante 2 horas. El granulado seco fue entonces tamizado y mezclado con 2,00 g de dióxido de silicio coloidal. La mezcla fue entonces mezclada a homogeneidad con 3,00 g de estearato de magnesio. La mezcla final fue convertida en tabletas utilizando punzones bicóncavos de 9,00 mm de diámetro. El peso del núcleo final es aproximadamente 190,0 mg con una dureza de aproximadamente 8-14 kP.

Se preparó una primera composición (que forma la membrana semipermeable) mezclando acetato de celulosa (22,80 g) y PEG 400 (1,20 g) en una mezcla de 490 ml de acetona y 200 ml de alcohol metílico. Esta mezcla de polímeros fue pulverizada sobre los núcleos de las tabletas en una paila convencional para obtener tabletas recubiertas con una película cuyas membranas pesaban aproximadamente 24,0 mg. Luego se taladró un orificio de 0,50 mm de diámetro a través de una cara de la tableta con un láser.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

40

Se preparó una segunda composición (que forma un recubrimiento inerte soluble en agua) mezclando copolividona (1,95 g), dióxido de titanio (1,75 g), talco (6,25 g), y Laca de Aluminio Rojo Punzó (50,00 mg) en alcohol isopropílico. Esta mezcla de polímeros fue pulverizada sobre las tabletas recubiertas con la membrana semipermeable en una paila convencional para obtener tabletas recubiertas con una película cuyas membranas pesaban aproximadamente 10 mg.

Se preparó una tercera composición (que forma un recubrimiento conteniendo droga) mezclando rofecoxib (25,00 g), celulosa microcristalina (229,00 g), monohidrato de lactosa (166,3 g), almidón de maíz (50,00 g) y povidona (20,00 g). Esta mezcla fue humedecida con una mezcla de alcohol (96°, 80,00 ml) y Polysorbate 20 (1,40 g). Esta mezcla húmeda fue luego granulada y secada a 40-50°C durante 3 horas. El granulado seco fue tamizado y mezclado con dióxido de silicio coloidal (3,80 g). Esta mezcla fue mezclada a homogeneidad con estearato de magnesio (4,50 g). Esta mezcla final fue luego comprimida sobre el recubrimiento inerte utilizando punzones bicóncavos de 14,00 mm de diámetro. El recubrimiento tenía un peso final de aproximadamente 500,0 mg y una dureza de aproximadamente 8-12 kP.

Se preparó una composición final (para formar la cubierta de terminación) mezclando HPMC 2910 (9,10 g), PEG 6000 (2,56 g), y dióxido de titanio (3,36 g) en una mezcla de cloruro de metileno y alcohol (96°) (70:30 v/v). La composición final fue pulverizada sobre el recubrimiento conteniendo droga en una paila convencional para obtener tabletas recubiertas con una película cuyas membranas pesaban aproximadamente 15 mg.

EJEMPLO 4

La siguiente composición general es utilizada para preparar un forma de dosificación de supositorio conteniendo un inhibidor COX-II y un relajante muscular. Esta forma de dosificación es utilizada para administración rectal o vaginal para el tratamiento del dolor. Los siguientes ingredientes son utilizados en las cantidades aproximadas indicadas.

INGREDIENTE	CANTIDAD (mg)	CANTIDAD (mg)	CANTIDAD (mg)
Rofecoxib	12,5	25,0	50,0
Metansulfonato de Pridinol	6,0	6,0	6,0

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

41

INGREDIENTE	CANTIDAD (mg)	CANTIDAD (mg)	CANTIDAD (mg)
Butilhidroxitolueno	11,10	11,10	11,10
Cremophor RH 40	222,0	222,0	222,0
Macrogol 1500 (PhEur)	1078,4	1075,9	1060,9
Macrogol 4000 (PhEur)	670,0	660,0	650,0

El supositorio es preparado como sigue. Se disuelve butilhidroxitolueno en Cremophor RH 40, tibio. Se mezclan rofecoxib y metansulfonato de pridinol y se agregan con agitación continua. La mezcla es luego mezclada con Lutrol E fundido (grados 1500 y 4000). Con la mezcla fundida luego se llenan moldes de supositorios para obtener supositorios que pesan aproximadamente 2 gramos.

EJEMPLO 5

La siguiente composición general es utilizada para preparar una forma de dosificación en crema conteniendo un inhibidor COX-II y un relajante muscular. Esta forma de dosificación es utilizada para administración tópica para el tratamiento de dolor muscular o articular. Se utilizan los siguientes ingredientes en las cantidades aproximadas indicadas.

INGREDIENTE	CANTIDAD (mg)
Rofecoxib	5,00
Metansulfonato de pridinol	2,00
Monoestearato de glicerilo	760,0
Poloxamer (Pluronic F68)	9,25
Fragancia Refrescante	0,06
Metilparabeno	0,04
Propilparabeno	0,02
Aceite Mineral	180,63
Agua purificada c.s.	0,05

La crema es preparada como sigue. Se disuelve el Pluronic F 68 en agua purificada y calentada a 50°C. Se agrega el rofecoxib y la mezcla es agitada durante 30 minutos.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

42

El monoestearato de glicerilo es calentado hasta fusión completa. Se agrega aceite mineral al monoestearato de glicerilo mientras se mantiene la temperatura a aproximadamente 65°C. La mezcla es enfriada a aproximadamente 50°C y se agrega metansulfonato de pridinol.

- 5 Se disuelven metilparabeno y propilparabeno de sodio en agua calentada a 60°C. La mezcla es agregada a la mezcla que contiene rofecoxib con agitación. Esta mezcla es entonces agregada a la mezcla que contiene pridinol. Después de que la temperatura ha descendido a aproximadamente 25°C, se agrega una fragancia refrescante.

EJEMPLO 6

- 10 La siguiente composición general es utilizada para preparar una forma de dosificación en gel conteniendo un inhibidor de COX-II y un relajante muscular. Esta forma de dosificación es utilizada para administración tópica para el tratamiento de dolor muscular o articular. Los siguientes ingredientes son utilizados en las cantidades aproximadas indicadas.

INGREDIENTE	CANTIDAD (g)
Rofecoxib	0,0050
Metansulfonato de pridinol	0,0020
Propilenglicol	0,050
Alcohol isopropílico	0,150
Carbomer (Carbopol Ultrez 10)	0,008
Trietanolamina	0,0087
Edetato disódico	0,001
Agua purificada	0,777
Fragancia Refrescante	0,0006

- 15 Se prepara el gel anterior como sigue. Se dispersan el rofecoxib y el metansulfonato de pridinol en una mezcla de propilenglicol y el 97% del alcohol isopropílico. Se disuelve una fragancia refrescante en el alcohol isopropílico remanente. Se disuelve el edetato disódico en agua purificada a 45°C. Se agrega carbomer al agua mientras se agita su-

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

43

amente y se deja la solución enfriar a 20-25°C. La mezcla de rofecoxib y la mezcla de carbomer son mezcladas con agitación durante un período de aproximadamente 30 minutos a 800-1000 rpm. Se agrega trietanolamina mientras se agita para obtener una mezcla homogénea.

5

EJEMPLO 7

La siguiente composición general es utilizada para preparar una forma de dosificación en ungüento conteniendo un inhibidor de COX-II y un relajante muscular. Esta forma de dosificación es utilizada para administración tópica para el tratamiento de dolor muscular o articular. Los siguientes ingredientes son utilizados en las cantidades aproximadas indicadas.

10

INGREDIENTE	CANTIDAD (g)
Rofecoxib	0,005
Metansulfonato de pridinol	0,002
Metilparabeno	0,0003
Propilparabeno	0,0001
Laurilsulfato de sodio	0,010
Propilenglicol	0,120
Alcohol estearílico	0,250
Petrolatum blanco	0,250
Agua purificada	0,970
Fragancia Refrescante	0,06 mg

El ungüento es preparado como sigue. Se funden alcohol estearílico y el petrolatum blanco en un baño de vapor y se calientan a 75°C. Se dispersan el rofecoxib y el metansulfonato de pridinol en propilenglicol junto con metilparabeno y propilparabeno y se calienta a 50°C. Se disuelve el laurilsulfato de sodio en agua purificada y calentada a 75°C. La solución que contiene el laurilsulfato de sodio es agregada a la mezcla fundida de petrolatum mientras se calienta. Finalmente, se agrega la dispersión de rofecoxib-pridinol a la mezcla para formar una emulsión que es enfriada a 45°C antes de agregar la fragancia refrescante.

15

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

EJEMPLO 8

La siguiente composición general es utilizada para preparar una forma de dosificación en suspensión conteniendo un inhibidor de COX-II y un relajante muscular. Esta forma de dosificación es utilizada para administración oral para el tratamiento del dolor.

5 Los siguientes ingredientes son utilizados en las cantidades aproximadas indicadas.

INGREDIENTE	CANTIDAD (mg)
Rofecoxib	25
Mesilato de pridinol	4
Poloxamer (Pluronic F68)	9,25
Metilparabeno	0,03
Propilparabeno	0,01
Acido cítrico (monohidrato)	317
Saborizante de frutillas	0,02 ml
Citrato de sodio (dihidrato)	475
Goma xantano	6,5
Agua purificada c.s.	2 ml

La suspensión se prepara como sigue. Se disuelve el Pluronic F 68 en el agua purificada que está calentada a 50°C. Entonces se agrega el rofecoxib y se agita durante aproximadamente 30 minutos. Se disuelven el ácido cítrico, el citrato de sodio y la goma xantano en el agua purificada y se ajusta el pH como se desea. Se agrega entonces el pridinol a la solución que contiene el citrato. En una porción de un cuarto del agua calentada a 60°C se disuelven el metilparabeno de sodio y el propilparabeno de sodio. Se agrega la mezcla que contiene el rofecoxib y luego se agrega la mezcla que contiene el pridinol. Una vez que la temperatura ha alcanzado aproximadamente 25°C, se agrega el saborizante de frutillas.

15

EJEMPLO 9

La siguiente composición general es utilizada para preparar una forma de dosificación inyectable conteniendo un inhibidor de COX-II y un relajante muscular. Esta forma

de dosificación es utilizada para administración parenteral para el tratamiento del dolor. Los siguientes ingredientes son utilizados en las cantidades aproximadas indicadas.

INGREDIENTE	CANTIDAD (mg)
Rofecoxib	25
Mesilato de pridinol	2,2
Poloxamer (Pluronic F68)	9,25
Propilenglicol	1,8
Ácido acético glacial	0,03 ml
Hidróxido de sodio	0,02 ml
Agua c.s.	5,0 ml

El inyectable se prepara como sigue. Se disuelve el Pluronic F 68 en el agua calen-
5 tada a 50°C. Se agrega el rofecoxib y se agita durante aproximadamente 30 minutos. Se
agrega el propilenglicol con agitación hasta disolución completa. Se disuelve el mesilato
de pridinol en agua y su pH se ajusta a aproximadamente 7 con ácido acético glacial e
hidróxido de sodio. Las dos soluciones son mezcladas y el pH ajustado según necesidad.
La solución mezclada es filtrada a través de un filtro de 0,22 micrones dentro de un reci-
10 piente estéril. Luego se llenan ampollas estériles de 5 ml con la solución.

EJEMPLO 10

Se utilizó el siguiente procedimiento general para evaluar la performance de una
composición farmacéutica de acuerdo con la invención. Se llevó a cabo un estudio de do-
sis única utilizando una tableta preparada de acuerdo con el Ejemplo 1. La tableta contenía
15 rofecoxib (25 mg) y pridinol (4 mg) ambos en formulaciones de liberación inmediata. Se
administraron tabletas únicas a 12 pacientes sanos en un ensayo farmacocinético al azar,
abierto, de dosis única, realizando una comparación de su curva concentración-tiempo con
la de un producto comercial (25 mg de rofecoxib) como control. Se determinaron la con-
centración media en plasma obtenida, la desviación estándar, y las concentraciones máxi-
20 ma y mínima observadas a instantes específicos. La formulación de la invención y el pro-

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

46

ducto comercial proveyeron similares perfiles de concentración en plasma y áreas totales bajo la curva (AUC) para rofecoxib. Las FIGS. 3-4 muestran los perfiles en plasma mínimo-máximo para rofecoxib en la formulación de la invención.

5 La siguiente tabla muestra los parámetros farmacocinéticos de rofecoxib en el Ejemplo 1 comparados con el producto comercial, y muestra que el pridinol, en la formulación de la invención, no cambiaba ni el grado de absorción ni el perfil farmacocinético del rofecoxib, indicando similar eficacia entre ambos productos. Más aún, ninguno de los sujetos presentó ningún evento adverso, indicando la seguridad de la administración del producto descrito en el Ejemplo 1.

10

Parámetro	Ejemplo 1 Media + ds(n+12)	Producto Comercial Media + ds(n-12)
Cmax (ng/ml)	155,7 +/- 28,3	137,1 +/- 20,6
AUCinf (ng.h/ml)	3736,5 +/- 951,0	3782,3 +/- 1033,2
AUC0-t (ng.h/ml)	2424,4 +/- 802,4	3362,5 +/- 763,3
Tmax (h)	5,8 +/- 2,9	8,7 +/- 5,0
Ke (h-1)	0,05953 +/- 0,0133	0,05735 +/- 0,0150
t1/2 (h)	12,2 +/- 2,9	12,9 +/- 3,7

EJEMPLO 11

15 La siguiente composición general es utilizada para preparar dos diferentes formas de dosificación sólidas conteniendo un inhibidor de COX-II y un relajante muscular. Esta forma de dosificación es utilizada para administración oral para el tratamiento del dolor. Las tabletas siguientes proveen una liberación inmediata o rápida del rofecoxib y una liberación sostenida del pridinol. Los siguientes ingredientes se utilizan en las cantidades aproximadas indicadas.

INGREDIENTE	CANTIDAD (mg)	CANTIDAD (mg)
-------------	---------------	---------------

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

47

INGREDIENTE	CANTIDAD (mg)	CANTIDAD (mg)
Rofecoxib	25	50
Pridinol	4	8
HPC tipo LH 11 o LH 21 (bajo grado de sustitución)	9,25	9,25
Monoestearato de glicerilo (Myvaplex 600 P)	15	30
Croscarmellosa sodio	18	18
Monohidrato de lactosa	125,75	81,75
Agua purificada	5 ml	5 ml
Estearato de magnesio	3	3

EJEMPLO 12

- La siguiente composición general es utilizada para preparar cápsulas de liberación inmediata que proveen una liberación inmediata de un inhibidor de COX-II y un relajante muscular. Esta forma de dosificación es utilizada para administración oral para el tratamiento del dolor. Los siguientes ingredientes son utilizados en las cantidades aproximadas indicadas.

INGREDIENTE	CANTIDAD (mg)	CANTIDAD (mg)
Rofecoxib	25,00	50,00
Pridinol	4,00	8,00
Hidroxipropilcelulosa (*)	9,25	9,25
Celulosa microcristalina PH301	136,00	150,75
Monohidrato de lactosa	125,75	81,75
Agua purificada	5,00	5,00

* indica HPC que tiene un bajo grado de sustitución; generalmente tipo LH 11 o LH 21.

- Se prepara la cápsula como sigue. Se pesan, mezclan y granulan el monohidrato de lactosa, el pridinol y el rofecoxib, con la hidroxipropilcelulosa que ha sido previamente di-

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

48

suelta en agua purificada. Los gránulos húmedos son secados, pasados a través de un tamiz malla 12 USP, y mezclados con celulosa microcristalina PH 301. Luego se rellenan cápsulas de tamaño "0" hasta el peso final de la cápsula deseado con los gránulos y CMC.

EJEMPLO 13

- 5 La siguiente composición general es utilizada para preparar un dispositivo osmótico que provee una liberación controlada de un inhibidor de COX-II y una liberación inmediata de un relajante muscular. Un lote (batch) en escala fue preparado mezclando 8,00 g de mesilato de pridinol, 100,00 g de manitol, 55,00 g de celulosa microcristalina y 12,0 g de povidona. La mezcla fue humectada con una mezcla de 80,00 ml de alcohol (96°) y
- 10 100,0 g de PEG 400. La mezcla húmeda fue granulada y secada a 40-50°C durante 2 horas. El granulado secado fue luego tamizado y mezclado con 2,00 g de dióxido de silicio coloidal. Esta mezcla fue luego mezclada a homogeneidad con 3,00 g de estearato de magnesio. La mezcla final fue conformada en tabletas utilizando punzones bicóncavos de 9,00 mm de diámetro. El peso final del núcleo es aproximadamente 190,0 mg con una dureza de aproximadamente 8-14 kP.
- 15

- Se preparó una primera composición (que forma una membrana semipermeable) mezclando acetato de celulosa (22,80 g) y PEG 400 (1,20 g) en una mezcla de 490 ml de acetona y 200 ml de alcohol metílico. Esta mezcla polímera fue pulverizada sobre los núcleos de tableta en una paila convencional para obtener tabletas recubiertas con una película
- 20 la cuyas membranas pesaban aproximadamente 24,0 mg. Luego se taladró un orificio de 0,50 mm de diámetro a través de una cara de la tableta, con un láser.

- Se preparó una segunda composición (que forma un recubrimiento inerte soluble en agua) mezclando copolividona (1,95 g), dióxido de titanio (1,75 g), talco (6,25 g) y Laca Aluminio Rojo Punzó (50,00 mg) en alcohol isopropílico. Esta mezcla polímera fue
- 25 pulverizada sobre las tabletas recubiertas con la membrana semipermeable en una paila convencional para obtener tabletas recubiertas con una película cuyas membranas pesan aproximadamente 10 mg.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

49

Se preparó una tercera composición (que forma un recubrimiento que contiene droga) mezclando rofecoxib (50,00 g), celulosa microcristalina (250,00 g), monohidrato de lactosa (177,6 g), almidón de maíz (57,00 g) y povidona (25,00 g). Esta mezcla fue humectada con una mezcla de alcohol (96°, 100,00 ml) y Polysorbate 20 (1,60 g). Esta
5 mezcla húmeda fue luego granulada y secada a 40-50°C durante 3 horas. El granulado seco fue tamizado y mezclado con dióxido de silicio coloidal (4,10 g). Esta mezcla fue mezclada a homogeneidad con estearato de magnesio (4,70 g). Esta mezcla final fue luego comprimida alrededor del recubrimiento inerte utilizando punzones bicóncavos de 14,50 mm de diámetro. El recubrimiento tenía un peso final de aproximadamente 570,0 mg y
10 una dureza de aproximadamente 7-12 kP.

Se preparó una composición final (para formar el recubrimiento de terminación) mezclando HPMC 2910 (12,10 g), PEG 6000 (3,41 g), y dióxido de titanio (4,48 g) en una mezcla de cloruro de metileno y alcohol (96°) (70:30 v/v). La composición final fue pulverizada sobre el recubrimiento que contenía droga en una paila convencional para obtener
15 tabletas recubiertas con una película cuyas membranas pesan aproximadamente 20 mg.

Lo anterior es una descripción detallada de realizaciones particulares de la invención. Se reconoce que pueden llevarse a cabo cambios en las realizaciones descriptas dentro del alcance de la invención y que modificaciones obvias serán aparentes para una persona con conocimientos en el arte. Aquellos con conocimientos en el arte, a la luz de la
20 presente descripción, apreciarán que pueden realizarse muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen en la presente y aún obtener un resultado parecido o similar partiendo del espíritu y alcance de la invención. Todas las realizaciones descriptas y reivindicadas en la presente pueden ser realizadas y ejecutadas sin excesiva experimentación a la luz de la presente descripción.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

50

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende:
 - a) un inhibidor de COX-II;
 - b) un relajante muscular; y
 - c) al menos un excipiente farmacéutico.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque el inhibidor de COX-II se une selectivamente a los receptores de COX-II con respecto a los receptores de COX-I.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque el inhibidor de COX-II se une específicamente a los receptores de COX-II.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque la relación en peso de inhibidor de COX-II a relajante muscular varía desde (12,5:2,2) hasta (50:8).
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque el inhibidor de COX-II es seleccionado del grupo que consiste de relajantes musculares centrales y agentes bloqueantes neuromusculares.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque al menos un excipiente farmacéutico es seleccionado independientemente del grupo que consiste de un agente acidificante, adsorbentes, agente alcalinizante, antioxidantes, agente tampón, colorante, saborizante, agente endulzante, antiadherente de tableta, aglutinante de tableta, diluyente de tableta y cápsula, excipiente de compresión directa de tableta, disgregante de tableta, agente deslizante de tableta, lubricante de tableta, opacante de tableta o cápsula, plastificante, agente con actividad en superficie, solvente, aceite, jabón, detergente, y agente de pulido de tableta.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque el relajante muscular es seleccionado del grupo que consiste de alcuronio, alosetron, aminofilina, baclofen, carisoprodol, clorfenesin, carbamato de clorfenesin, clorzoxazona,

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

51

clormezanona, ciclobenzaprina, dantroleno, decametonio, diazepam, difilina, eperisone, etaverina, trietioduro de gallamina, hexafluronio, mefenesin, metaxalona, metocarbamol, ioduro de metocurina, orfenadrina, pancuronio, papaverina, pipecuronio, pridinol, succinilcolina, teofilina, tizanidina, tolperisone, tubocurarina, vecuronio, idrocilamida, ligustilida, cnidilida y senkiunolida.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 7, caracterizada porque el inhibidor de COX-II es seleccionado del grupo que consiste en rofecoxib, celecoxib, flosulida, NS-398, DUP-697, meloxicam, ácido 6-metoxi-2-naftilacético, nabumetona, etodolac, nimesulida, SC-5766, SC-58215, T-614, combinaciones de los mismos.
9. Un método para tratar dolor en un mamífero que comprende la etapa de administrar una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizada porque la composición farmacéutica provee niveles terapéuticamente efectivos de cada droga cuando se administra a un mamífero.
10. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende:
 - a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de COX-II;
 - b) una cantidad terapéuticamente efectiva de un relajante muscular; y
 - c) al menos un excipiente farmacéutico.
11. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque la forma de dosificación es seleccionada del grupo que consiste en un gel, crema, ungüento, píldora, tableta, cápsula, líquido, suspensión, dispositivo osmótico, perla, gránulo, esferoide, particulado, pasta, pellet, sólido reconstituible, polvo, y líquido inyectable.
12. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque la forma de dosificación provee independientemente una liberación controlada, retardada, sostenida, inmediata, a tiempos determinados, lenta o rápida de cada uno del inhibidor de COX-II y del relajante muscular.
13. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque la forma de dosificación provee niveles en plasma terapéuticamente efectivos del in-

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

52

hibidor de COX-II durante un período de hasta al menos aproximadamente 12 horas luego de la administración a un sujeto.

14. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque después de la administración a un sujeto, la forma de dosificación provee niveles en plasma terapéuticamente efectivos del relajante muscular durante un período de administración suficiente para incrementar el beneficio terapéutico provisto por el inhibidor de COX-II.
15. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque la forma de dosificación farmacéutica está adaptada para suministro oral, bucal, ocular, ótico, gastrointestinal, dérmico, rectal, vaginal, cervical, intrauterino, epidérmico, transdérmico, implante, mucosal, parenteral, sublingual, nasal, o pulmonar.
16. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque el relajante muscular es seleccionado del grupo que consiste en alcurnonio, alosetron, aminofilina, baclofen, carisoprodol, clorfenesin, carbamato de clorfenesin, clorzoxazona, clormezanona, ciclobenzaprina, dantroleno, decametonio, diazepam, difilina, eperisona, etaverina, trietioduro de gallamina, hexafluronio, mefenesin, metaxalona, metocarbamol, yoduro de metocurina, orfenadrina, pancuronio, papaverina, pipecuronio, pridinol, succinilcolina, teofilina, tizanidina, tolperisona, tubocurarina, vecuronio, idrocilamida, ligustilida, cnidilida y senkiunolida.
17. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10 o 16, caracterizada porque el inhibidor de COX-II es seleccionado del grupo que consiste de rofecoxib, celecoxib, flosulida, NS-398, DUP-697, meloxicam, ácido 6-metoxi-2-naftilacético, nabumetona, etodolac, nimesulida, SC-5766, SC-58215, T-614, y combinaciones de los mismos.
18. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque cada droga es liberada rápidamente y la forma de dosificación provee niveles terapéuticamente efectivos de cada droga durante un período de al menos 12 horas después de la administración a un sujeto.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

53

19. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 18, caracterizada porque el período es de aproximadamente 12 a 60 horas.
20. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 19, caracterizada porque el período es de aproximadamente 12 a 30 horas.
21. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 19, caracterizada porque el período es de aproximadamente 18 a 48 horas.
22. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque después de la administración a un sujeto el nivel en plasma del inhibidor de COX-II o del relajante muscular es dependiente del nivel en plasma del inhibidor de COX-II o del relajante muscular, respectivamente.
23. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque después de la administración a un sujeto el nivel en plasma del inhibidor de COX-II o del relajante muscular es independiente del nivel en plasma del inhibidor de COX-II o del relajante muscular, respectivamente.
24. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque la forma de dosificación provee niveles terapéuticos en plasma para el relajante muscular en una cantidad suficiente para proveer un beneficio terapéutico a un sujeto al cual le es administrada.
25. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque después de la administración a un sujeto la forma de dosificación provee niveles terapéuticos en plasma para el inhibidor de COX-II en el rango de aproximadamente 90 ng a aproximadamente 300 ng por ml de plasma en el sujeto.
26. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque el inhibidor de COX-II y el relajante muscular son liberados secuencialmente después de la exposición a un ambiente acuoso.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

54

27. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque el inhibidor de COX-II y el relajante muscular son liberados al mismo tiempo después de la exposición a un ambiente acuoso.
28. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque el inhibidor de COX-II y el relajante muscular son liberados en períodos de tiempo distanciados en el tiempo después de la exposición a un ambiente acuoso.
29. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque cada droga es liberada independientemente de acuerdo a un perfil de liberación rápido, inmediato, controlado, sostenido, lento, a tiempos determinados, con objetivo, de pseudo primer orden, de primer orden, de pseudo orden cero, de orden cero, y/o de perfil de liberación retardado después de la exposición a un ambiente acuoso.
30. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque la forma de dosificación provee una liberación controlada del inhibidor de COX-II y una liberación controlada del relajante muscular después de la exposición a un ambiente acuoso.
31. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque la forma de dosificación provee una liberación controlada del inhibidor de COX-II y una liberación rápida del relajante muscular después de la exposición a un ambiente acuoso.
32. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque la forma de dosificación provee una liberación controlada del relajante muscular y una liberación rápida del inhibidor de COX-II después de la exposición a un ambiente acuoso.
33. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque la forma de dosificación provee una liberación rápida del inhibidor de COX-II y del relajante muscular después de la exposición a un ambiente acuoso.
34. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque la forma de dosificación provee una liberación rápida del relajante muscular y una

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

55

liberación retardada y luego rápida del inhibidor de COX-II después de la exposición a un ambiente acuoso.

35. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque la forma de dosificación provee una liberación rápida del relajante muscular y una liberación a tiempo determinado y luego controlada del inhibidor de COX-II después de la exposición a un ambiente acuoso.
36. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque la forma de dosificación provee una liberación rápida del inhibidor de COX-II y una liberación retardada y luego rápida del relajante muscular después de la exposición a un ambiente acuoso.
37. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque la forma de dosificación provee una liberación rápida del inhibidor de COX-II y una liberación a tiempo determinado y luego controlada del relajante muscular después de la exposición a un ambiente acuoso.
38. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 10, caracterizada porque la relación en peso de inhibidor de COX-II a relajante muscular varía desde (12,5:2,2) hasta (50:8).
39. Un método para tratar dolor en un mamífero que comprende la etapa de administrar una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-16, 18-37, o 38, caracterizada porque la forma de dosificación provee niveles terapéuticamente efectivos de cada droga cuando se administra a un mamífero.
40. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende:
 - a) un inhibidor de COX-II seleccionado entre el grupo que consiste de rofecoxib, celecoxib, flosulida, NS-398, DUP-697, meloxicam, ácido 6-metoxi-2-naftilacético, nabumetona, etodolac, nimesulida, SC-5766, SC-58215, T-614 y combinaciones de las mismas;
 - b) un relajante muscular seleccionado entre el grupo que consiste de alcuronio, alosetron, aminofilina, baclofen, carisoprodol, clorfenesin, carbamato de clorfenesin,,

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

56

clormezanona, ciclobenzaprina, dantroleno, decametonio, diazepam, difilina, eperisona, etaverina, trietioduro de gallamina, hexafluronio, mefenesina, metaxalona, metocarbamol, ioduro de metocurina, orfenadrina, pancuronio, papaverina, pipecuronio, pridinol, succinilcolina, teofilina, tizanidina, tolperisona, tubocurarina, vecuronio, idrocilamida, ligustilida, cnidilida, senkiunolida, y combinaciones de las mismas; y

c) al menos un excipiente farmacéutico.

41. La composición de la reivindicación 40, caracterizada porque al menos un excipiente farmacéutico es seleccionado independientemente del grupo que consiste de un agente acidificante, adsorbentes, agente alcalinizante, antioxidantes, agente tampón, colorante, saborizante, agente endulzante, antiadherente de tableta, aglutinante de tableta, diluyente de tableta y cápsula, excipiente de compresión directa de tableta, disgregante de tableta, agente deslizante de tableta, lubricante de tableta, opacante de tableta o cápsula, plastificante, agente con actividad en superficie, solvente, aceite, jabón, detergente, y agente de pulido de tableta.
42. La composición farmacéutica de la reivindicación 41, caracterizada porque la relación en peso de inhibidor de COX-II a relajante muscular varía desde (12,5:2,2) hasta (50:8).
43. La composición de la reivindicación 40, caracterizada porque el inhibidor de COX-II y el relajante muscular son independientemente provistos en cada caso en una forma de liberación controlada, sostenida, inmediata, a tiempo controlado, lenta o rápida.
44. La composición de la reivindicación 43, caracterizada porque al menos uno del inhibidor de COX-II y el relajante muscular son además independientemente provistos en cada caso en una forma de liberación retardada o con objetivo.
45. La composición de la reivindicación 40, caracterizada porque al menos uno del inhibidor de COX-II y el relajante muscular son independientemente provistos en cada caso en una forma de liberación de pseudo primer orden, primer orden, pseudo orden cero o orden cero.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

57

46. Una forma de dosificación farmacéutica caracterizada porque comprende la composición de la reivindicación 40.
47. Una forma de dosificación farmacéutica caracterizada porque comprende la composición de la reivindicación 41.
48. Una forma de dosificación farmacéutica caracterizada porque comprende la composición de la reivindicación 42.
49. Una forma de dosificación farmacéutica caracterizada porque comprende:
 - a) un inhibidor de COX-II seleccionado entre el grupo que consiste de rofecoxib y celecoxib;
 - b) pridinol; y
 - c) al menos un excipiente farmacéutico.
50. La composición de la reivindicación 49, caracterizada porque al menos un excipiente farmacéutico es seleccionado independientemente del grupo que consiste de un agente acidificante, adsorbentes, agente alcalinizante, antioxidantes, agente tampón, colorante, saborizante, agente endulzante, antiadherente de tableta, aglutinante de tableta, diluyente de tableta y cápsula, excipiente de compresión directa de tableta, disgregante de tableta, agente deslizante de tableta, lubricante de tableta, opacante de tableta o cápsula, plastificante, agente con actividad en superficie, solvente, aceite, jabón, detergente, y agente de pulido de tableta.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

58

51. La composición farmacéutica de la reivindicación 49, caracterizada porque la relación en peso de inhibidor de COX-II a pridinol varía desde (12,5:2,2) hasta (50:8).
52. La composición de la reivindicación 49, caracterizada porque el inhibidor de COX-II y pridinol son independientemente provistos en cada caso en una forma de liberación controlada, sostenida, inmediata, a tiempo controlado, lenta o rápida.
53. La composición de la reivindicación 52, caracterizada porque al menos uno del inhibidor de COX-II y el pridinol son además independientemente provistos en cada caso en una forma de liberación retardada o con objetivo.
54. La composición de la reivindicación 49, caracterizada porque al menos uno del inhibidor de COX-II y el pridinol son independientemente provistos en cada caso en una forma de liberación de pseudo primer orden, primer orden, pseudo orden cero o orden cero.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

59

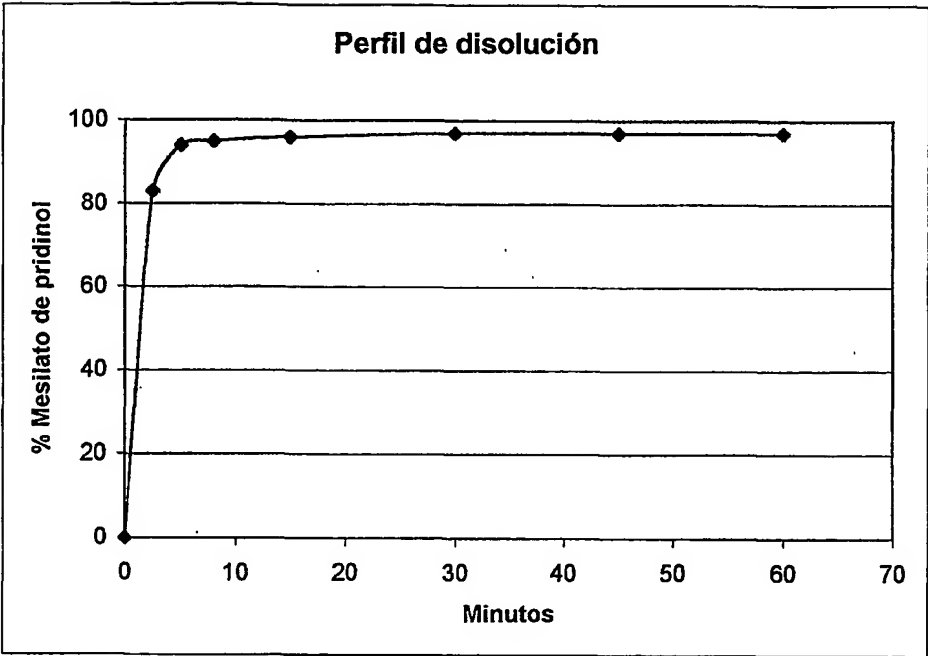
55. Un método de tratamiento del dolor en un mamífero que comprende un paso de administración de una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 40-54, caracterizado por la forma de dosificación provee niveles terapéuticamente efectivos de cada droga cuando es administrada a un mamífero.
56. Un método de tratamiento del dolor en un mamífero que comprende un paso de administración de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque la composición farmacéutica provee niveles terapéuticamente efectivos de cada droga cuando es administrada a un mamífero.
57. Un método de tratamiento del dolor en un mamífero que comprende un paso de administración de una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 17, donde la forma de dosificación provee niveles terapéuticamente efectivos de cada droga cuando es administrada a un mamífero.

WO 02/058620

PCT/CR02/00001

1/4

FIG. 1

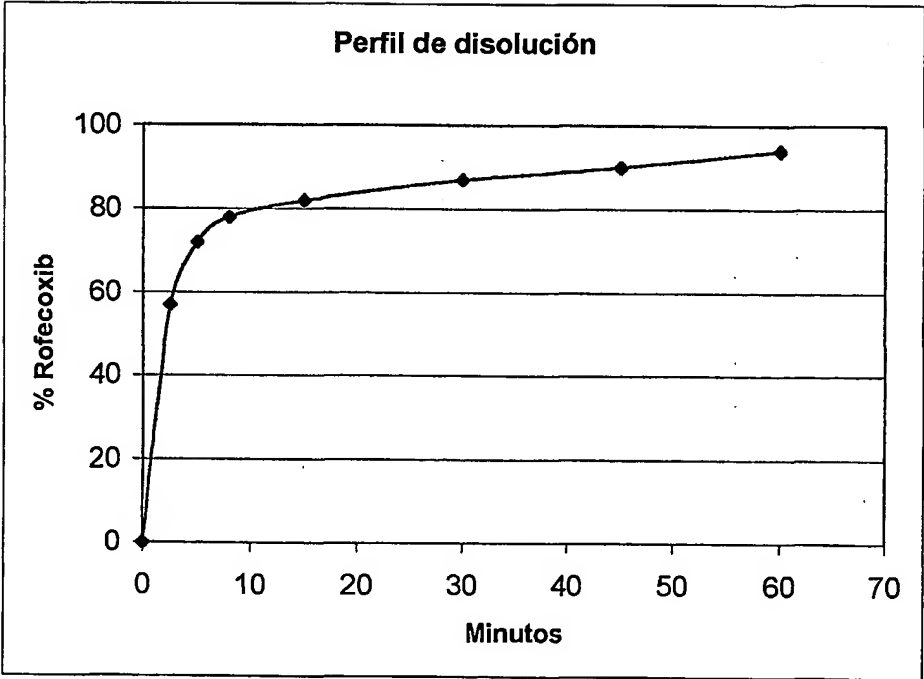


WO 02/058620

PCT/CR02/00001

2/4

FIG. 2

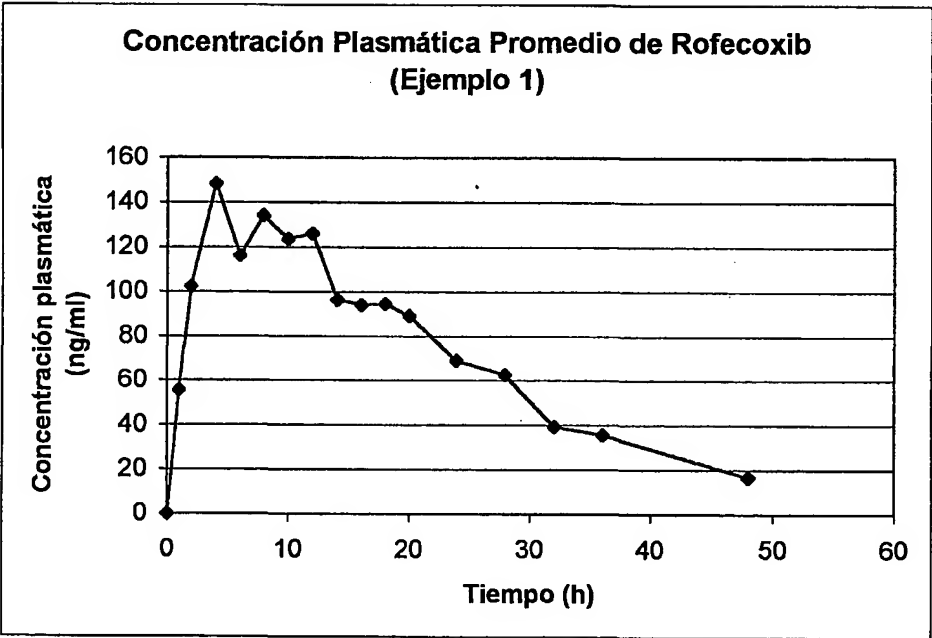


WO 02/058620

PCT/CR02/00001

3/4

FIG. 3



WO 02/058620

PCT/CR02/00001

4/4

FIG. 4

